

LINEE GUIDA PER LO SCREENING DEI PAZIENTI TROMBOFILICI

Armando Tripodi

Centro Emofilia e Trombosi "A. Bianchi Bonomi",
Istituto di Medicina Interna, Università e IRCCS - Ospedale
Maggiore, Milano.

La fonte di queste linee guida una bozza della Siset (1999) attualmente in fase di correzione e non ancora sottoposta a diffusione

INTRODUZIONE

La trombosi è un fenomeno multifattoriale dalla patogenesi complessa. È, pertanto, difficile individuare in modo semplice e schematico le cause che la determinano. In queste linee guida saranno discussi i fattori di rischio più comuni di trombosi venosa ed arteriosa e i test di laboratorio utili per lo studio del paziente trombofilico.

Pur non potendo separare nettamente la trombosi arteriosa da quella venosa, alcune evidenze fanno ritenere che la loro patogenesi sia diversa. Sulla base di tali considerazioni è giustificato un diverso approccio per lo studio di laboratorio.

TROMBOSI VENOSA

La migliore comprensione dei meccanismi di regolazione dell'emostasi e le indagini di laboratorio eseguite su migliaia di pazienti trombofilici, hanno consentito di stabilire la relazione fra parametri emostatici e trombosi venosa (1, 2). I deficit congeniti dei meccanismi degli anticoagulanti naturali predispongono il soggetto portatore ad un aumentato rischio di trombosi venosa. L'iperprotrombinemia sostenuta da una mutazione nel gene della protrombina è associata ad aumentato rischio trombotico. Un altro fattore di rischio acquisito per trombosi venosa (ma anche arteriosa) è la presenza di anticorpi antifosfolipidi. L'iperomocisteinemia moderata, in passato nota come fattore di rischio di trombosi arteriosa è oggi riconosciuta anche come fattore di rischio di trombosi venosa.

La ricerca mirata dei soli deficit congeniti dei sistemi degli anticoagulanti naturali su soggetti con precedente storia trombotica, particolarmente se in età giovanile (meno di 50 anni) e dopo esclusione dei fattori di rischio acquisiti di più comune evenienza (ad es. neoplasie), potrebbe spiegare la causa della trombosi in più della metà dei soggetti. Lo screening esteso ai membri della famiglia del probando, potrebbe inoltre, identificare quei soggetti ancora asintomatici, ma portatori del difetto, che più di altri potrebbero giovare delle misure profilattiche in situazioni a rischio (interventi chirurgici, gravidanze, contraccettivi orali, ecc.). È, quindi, del tutto evidente come una strategia concertata fra il clinico, che seleziona i pazienti più idonei a giovare dello screening e lo specialista di laboratorio di emostasi che allestisce ed esegue i test più appropriati, sia il requisito essenziale per la razionalizzazione della spesa e l'uso appropriato delle scarse risorse oramai disponibili.

Difetti congeniti dell'emostasi associati a trombosi venosa

Sono tutti difetti che si trasmettono con tratto autosomico dominante.

Anticoagulanti naturali. I soggetti con carenza congenita anche di uno solo degli anticoagulanti naturali, anche se a livelli del 50% della norma, sviluppano con maggiore frequenza trombosi venose; molto rare le trombosi arteriose. I difetti congeniti di antitrombina, proteina C e proteina S sono complessivamente responsabili del 15-20% degli episodi trombotici in soggetti giovani (meno di 50 anni). A causa della incompleta penetranza dei difetti, non tutti gli individui carenti sviluppano la trombosi. La comparsa dei sintomi è correlata con l'età. La probabilità è bassa al di sotto dei 20 anni e diventa significativamente elevata al di sopra dei 50. Circa la metà dei pazienti sviluppano la trombosi spontaneamente, la restante parte in concomitanza di fattori scatenanti (gravidanza, traumi, interventi chirurgici, o uso di contraccettivi orali). Per quanto riguarda l'antitrombina, le varianti che si esprimono con un difetto di legame per l'eparina presentano, rispetto alle varianti con difetto di legame per le proteasi seriniche, una minore incidenza di eventi trombotici. Queste osservazioni trovano riscontro nel fatto che le uniche famiglie finora descritte con membri affetti da carenza omozigote presentano un difetto di legame per l'eparina. È probabile che la carenza omozigote nelle altre varianti a maggior rischio trombotico non

sia compatibile con la vita. Per quanto riguarda la proteina C e la proteina S sono state descritte anche carenze omozigoti, con livelli estremamente ridotti di attività funzionale (anche meno del 5%) e con sintomi trombotici che possono comparire in maniera drammatica subito dopo la nascita ("purpura fulminans") e avere anche decorso fatale.

Resistenza alla proteina C attivata .

Se al plasma umano normale si aggiungono concentrazioni crescenti di proteina C attivata, si assiste ad un prolungamento proporzionale del tempo di coagulazione (ad esempio il tempo di tromboplastina parziale attivato, APTT), come conseguenza dell'inattivazione dei Fattori Va e VIIIa. Esistono soggetti il cui tempo di coagulazione, dopo aggiunta in vitro di proteina C attivata, non si prolunga adeguatamente (3). Responsabile di tale anomalia, denominata resistenza alla proteina C attivata, è nella stragrande maggioranza dei casi (più del 90%) una mutazione nel gene del Fattore V (Fattore V Leiden), che comporta una sostituzione amminoacidica nella proteina matura (4). Tale mutazione coinvolge uno dei siti dove il Fattore Va viene inattivato dalla proteina C attivata. Il Fattore Va mutato mantiene inalterata la propria attività procoagulante, ma resiste alla inattivazione, determinando nei soggetti portatori uno stato di ipercoagulabilità con aumentato rischio di trombosi venosa (5, 6). La resistenza alla proteina C attivata, sostenuta dalla mutazione del Fattore V Leiden, rappresenta la causa più frequente di trombosi ereditaria finora identificata. Il difetto ha una prevalenza nella popolazione trombofilica del 20-60% (5, 7) a seconda della selezione della casistica, ed è presente nella popolazione normale con una prevalenza variabile dal 3 al 15% (8). Si può presentare anche allo stato omozigote e, considerata la sua alta prevalenza nella popolazione, si associa con una certa frequenza ad altre carenze congenite (antitrombina, proteina C, proteina S), o difetti acquisiti (anticorpi antifosfolipidi, iperomocisteinemia, ecc.), aumentando così il rischio di trombosi nei soggetti portatori (9-12).

Mutazione 20210A della protrombina.

Recentemente è stata identificata un'ulteriore mutazione protrombotica a carico del gene per la protrombina (20210A),

che si esprime fenotipicamente con un aumento dell'attività della protrombina nel plasma (13). La prevalenza del difetto nella popolazione trombofilica è del 10-18% a seconda della selezione della casistica e del 1% nella popolazione generale. Apparentemente la mutazione da sola conferisce un rischio relativo abbastanza modesto, ma l'associazione con altri difetti potrebbe incrementarlo.

Quali metodi per identificare i difetti congeniti

I difetti congeniti (antitrombina, proteina C/S, Fattore V Leiden e mutazione della protrombina) potrebbero essere identificati mediante l'analisi del DNA. Essa sarebbe preferibile rispetto alla misura sul plasma perché darebbe una risposta univoca. In pratica ciò è fattibile solo in alcuni casi particolari (ad es. Fattore V Leiden e mutazione della protrombina), dove si conosce con certezza la localizzazione della mutazione. In tutti gli altri casi, ci si deve accontentare di documentare la manifestazione fenotipica studiando il plasma. Là dove è possibile, lo screening di laboratorio deve essere eseguito utilizzando esclusivamente metodi funzionali (1, 14). Esistono, infatti, numerose carenze congenite sostenute dalla presenza di molecole disfunzionali degli anticoagulanti naturali. In questi casi la concentrazione antigenica della proteina è normale, ed è solo la sua attività funzionale che è ridotta.

Per l'antitrombina, i metodi funzionali che misurano l'attività inibitoria esercitata nei riguardi della trombina o del Fattore Xa in presenza di eparina, sono idonei allo screening di laboratorio.

Per la proteina C numerosi sono i metodi funzionali finora descritti ed esistono kit commerciali di semplice esecuzione. Essi si basano sulla misura dell'attività anticoagulante della proteina C attivata nei riguardi dei suoi substrati naturali (Fattore VIIa e Va), o sull'attività amidolitica che la proteina C attivata esercita nei riguardi di piccoli substrati artificiali (substrati cromogenici). In generale le due attività (anticoagulante e amidolitica) sono fra loro in accordo, ma sono stati descritti pazienti con attività discrepanti. Per lo screening del paziente trombofilico, si consiglia l'uso dei metodi amidolitici, perchè di più semplice esecuzione e meno soggetti ad interferenze.

La proteina S circola nel plasma sotto due forme: libera per il 40% e legata ad una proteina regolatrice del complemento, C4b-binding protein (C4bBP) per il 60%. Le due forme sono fra loro in equilibrio e solo quella libera è funzionalmente attiva. In

conseguenza di questa peculiare distribuzione, la carenza di proteina S può presentarsi almeno sotto tre forme distinte. Deficit totale della proteina, deficit della sola forma libera e presenza di proteina S disfunzionale. Tutto questo complica la diagnosi di laboratorio. Il metodo funzionale, esplora le capacità cofattoriali della proteina S nei riguardi della proteina C attivata e sarebbe quindi da solo in grado di identificare tutte le forme di carenza. Tuttavia, esso è influenzato dalla presenza della mutazione del Fattore V Leiden e questo ne limita l'uso. Allo stato attuale, è consigliabile basare la diagnosi sulla misura antigenica della proteina S libera, che si può effettuare mediante anticorpi monoclonali che riconoscono la sola forma libera, o mediante anticorpi policlonali, dopo aver eliminato dal plasma la forma legata mediante precipitazione selettiva con polietilenglicole (PEG).

Per la resistenza alla proteina C attivata la diagnosi di laboratorio si esegue con test funzionali su plasma che valutano l'entità del prolungamento del tempo di coagulazione dopo aggiunta di proteina C attivata. La sensibilità di questi metodi nello svelare il difetto sostenuto dalla mutazione del Fattore V Leiden, è vicina al 100%, non così la loro specificità, che si avvicina al 100% solo quando il plasma del paziente viene diluito in plasma carente di Fattore V prima dell'esecuzione del test (15). All'identificazione di un soggetto resistente è sempre buona norma far seguire la conferma con il test genetico. L'alternativa di eseguire l'analisi genetica direttamente nella fase di screening, sebbene tecnicamente praticabile, comporta costi relativamente elevati e non sempre giustificabili.

La presenza della mutazione nel gene della protrombina si associa ad aumentati livelli di protrombina nel plasma, tuttavia a causa della notevole sovrapposizione di valori fra portatori e non portatori, la sola misura dei livelli plasmatici della protrombina non è idonea ad identificare i soggetti portatori della mutazione. Attualmente l'analisi del DNA sembra l'unica via praticabile.

Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi

Questa sindrome è sostenuta dalla presenza nel plasma di anticorpi diretti contro i fosfolipidi anionici, o contro i complessi di alcune proteine (proteina C, proteina S, protrombina, beta2-glicoproteina I) e i fosfolipidi (16). In un certo numero di pazienti la presenza degli anticorpi è associata all'insorgenza di sintomi trombotici venosi e/o arteriosi, aborti ripetuti e piastrinopenia. La

diagnosi di laboratorio può essere effettuata mediante metodi diretti che evidenziano la presenza degli anticorpi in fase solida, usando come antigene catturante la cardiolipina (ricerca degli anticorpi anticardiolipina) e mediante metodi indiretti che sfruttano l'interferenza che gli anticorpi hanno sui test classici della coagulazione dipendenti dai fosfolipidi (ricerca dell'anticoagulante lupico, LA). A causa della impossibilità di identificare con un singolo test le diverse classi di LA, i comitati di standardizzazione, hanno stabilito una strategia diagnostica basata su tre criteri principali (17). Il primo criterio impone che uno (o più) dei test fosfolipidi-dipendenti sia prolungato oltre i limiti della norma (test di screening). Bisogna poi dimostrare che il prolungamento sia effettivamente dovuto alla presenza di un anticoagulante circolante (test della miscela per il secondo criterio). Il terzo criterio impone di provare che l'inibitore sia diretto contro i fosfolipidi, (test di conferma). In teoria, qualsiasi test fosfolipide-dipendente, che esplori globalmente o in parte la cascata coagulatoria e sia eseguito su plasma filtrato, sarebbe idoneo a svelare la presenza del LA. In pratica, il test più usato per ragioni storiche e di comodità è l'APTT, che non è però idoneo allo screening, a causa della sua scarsa sensibilità. Test più sensibili sono il tempo di coagulazione al caolino (KCT) e il test al veleno di vipera Russell diluito (dRVVT). Il test della miscela si esegue con qualunque dei test di screening precedentemente esaminati e consiste nella ripetizione del test su una miscela plasma paziente/plasma normale. La persistenza del prolungamento del tempo di coagulazione eseguito sulla miscela, suggerisce la presenza di un anticoagulante circolante.

I test di conferma sono per lo più basati sull'incremento, o la diminuzione della concentrazione dei fosfolipidi, o sull'uso di fosfolipidi a conformazione particolare. Il tempo di coagulazione di un test fosfolipide-dipendente, prolungato per la presenza del LA, si accorcia sensibilmente fino a correggere quasi completamente il difetto, se ripetuto aumentando la concentrazione dei fosfolipidi. Al contrario, il test si prolungherà se viene diminuita la concentrazione dei fosfolipidi. Esistono numerosi test di conferma, ed esistono diverse fonti possibili di fosfolipidi. Fra i test di conferma più usati ricordiamo l'APTT con aggiunta di lisato piastrinico quale fonte di fosfolipidi. Il test di conferma può anche essere eseguito con il dRVVT con aggiunta di fosfolipidi concentrati. Anche il tempo di protrombina (PT), se eseguito con tromboplastina

opportunamente diluita, si può considerare nell'armamentario del laboratorio per la diagnostica del LA. L'uso di silice micronizzata in combinazione con fosfolipidi a bassa concentrazione può essere un buon sostituto del KCT nella procedura di screening. La ripetizione del test con fosfolipidi a più alta concentrazione consente di disporre di un test di conferma facilmente automatizzabile e di semplice esecuzione. Infine, fra le procedure di conferma di più recente introduzione bisogna ricordare l'APTT eseguito mediante fosfolipidi a conformazione esagonale. Quest'ultima conformazione renderebbe i fosfolipidi più disponibili a legare il LA che verrebbe, pertanto, riconosciuto con una maggiore sensibilità e specificità. Tutte le procedure di conferma non hanno risolto definitivamente il problema della specificità. False positività in plasmi con inibitori diretti contro il Fattore V o VIII sono purtroppo di frequente riscontro con qualunque delle procedure sopra ricordate. La storia clinica del paziente, che sarà evidentemente di tipo emorragico in caso di inibitore diretto contro il Fattore V o VIII, aiuterà a risolvere eventuali dubbi. La presenza di anticorpi anticardiolipina, rivelati in fase solida, non deve essere considerato un criterio di conferma per il LA. Infatti, non è infrequente che le due positività non coesistano nello stesso paziente.

Iperomocisteinemia

L'omocisteina è un prodotto del catabolismo degli amminoacidi solforati (metionina) (18). Essa è presente nel plasma sotto varie forme che possono circolare libere o legate alle proteine; raggiungono una concentrazione nel normale di 5-15 $\mu\text{mol/L}$ e vengono globalmente denominate omocisteina totale. Esistono situazioni congenite o acquisite che portano all'accumulo nel plasma di omocisteina. Fra queste la più importante è la carenza congenita di cistationina-beta-sintetasi, che allo stato omozigote può portare all'accumulo di livelli del metabolita superiori a 100 $\mu\text{mol/L}$. Il difetto allo stato omozigote ha una prevalenza nella popolazione di circa 1:200mila-1:300mila e determina nei soggetti portatori la sindrome classica denominata omocistinuria, caratterizzata, fra l'altro, dall'insorgenza precoce di malattie cardiovascolari e tromboemboliche.

Forme meno gravi di iperomocisteinemia possono essere di frequente riscontro in soggetti affetti da un difetto congenito della metilen-tetra-idro-folato-reduttasi (MTHFR), che rappresenta un'altra via metabolica dell'omocisteina. Le forme più frequenti di

iperomocisteinemia acquisita sono per lo più secondarie a deficit di folati e vitamina B₁₂. Studi caso-controllo hanno dimostrato come anche l'iperomocisteinemia moderata possa essere causa di insorgenza di trombosi arteriosa (ictus, infarto del miocardio e trombosi arteriose periferiche). Recentemente è stato dimostrato come l'iperomocisteinemia moderata sia associata con una certa frequenza anche all'insorgenza di trombosi venosa. La diagnosi di laboratorio dell'iperomocisteinemia è basata sulla misura della concentrazione plasmatica totale del metabolita mediante cromatografia ad alta pressione. La diagnosi non comporta particolari problemi nei soggetti omozigoti, mentre negli eterozigoti la misura dei livelli di metabolita 4 ore dopo un carico orale di metionina può migliorare la capacità diagnostica del test.

TROMBOSI ARTERIOSA

Nonostante le piastrine giochino un ruolo importante nella formazione del trombo arterioso, il valore predittivo dei test di aggregazione piastrinica *in vitro* nella trombosi arteriosa è praticamente inesistente (19) ed è quindi inutile eseguire test di aggregazione piastrinica in soggetti trombofilici. Al contrario studi prospettici eseguiti negli ultimi anni hanno documentato il valore predittivo dell'iperfibrinogenemia e dell'aumento del Fattore VII nella cardiopatia ischemica conferendo una precisa rilevanza epidemiologica al concetto di "ipercoagulabilità" (20). Pertanto, i dosaggi di questi due fattori dovrebbero essere inclusi nei profili di valutazione del rischio trombotico arterioso. Per quanto riguarda i loro metodi di misura, gli studi, soprattutto quelli per il fibrinogeno, hanno usato metodi assai diversi fra loro. Questo, se da una parte dà maggiore rilevanza al concetto della iperfibrinogenemia come fattore di rischio, visto che tutti gli studi seppur con metodi diversi ne hanno confermato la predittività, dall'altro ha creato qualche confusione sulla scelta dei metodi e sui livelli di allarme. L'opinione corrente è che il metodo più idoneo sia il metodo funzionale che esplora la coagulabilità del fibrinogeno nel plasma, mentre per i livelli di allarme si può dire che essi sono ancora nel range classico di normalità e che aumenti anche di poche decine di mg/dL spostano il rischio in maniera considerevole.

La misura del fattore VII, negli studi dove è stata presa in considerazione è stata eseguita con metodi coagulatori tradizionali. La possibilità che la misura antigenica possa fornire le

stesse informazioni è ancora dibattuta, come pure la possibilità che la misura della sua forma attivata possa essere un indice più idoneo di ipercoagulabilità plasmatica. A questo riguardo, bisogna anche aggiungere che studi ulteriori sono in corso per valutare la predittività di altri marcatori di ipercoagulabilità quali quella del frammento 1+2 della protrombina (F 1+2).

QUANDO EFFETTUARE LE INDAGINI DI LABORATORIO

Tutte le misure sul plasma di cui abbiamo precedentemente parlato, ad esclusione dell'antitrombina e della omocisteina, sono influenzate dall'assunzione di anticoagulanti orali, o dalla somministrazione di eparina. Unica eccezione è costituita dalla resistenza alla proteina C attivata, che può essere misurata anche in presenza di anticoagulanti orali, purchè il plasma sia diluito in plasma carente di Fattore V prima dell'analisi (21). In tutti gli altri casi è importante che l'indagine di laboratorio venga eseguita in condizioni basali e preferibilmente lontano dall'evento acuto, che potrebbe essere causa di difficile interpretazione del risultato. Nei casi in cui la terapia anticoagulante orale si dovesse protrarre sine die, l'unica alternativa praticabile è quella di sospendere per circa dieci giorni la terapia, in attesa che i fattori vitamina K dipendenti tornino ai livelli normali. Durante tale periodo il paziente dovrebbe essere sottoposto a profilassi adeguata con mezzi alternativi agli anticoagulanti orali (es. eparina a basso peso molecolare). I rischi di tale manovra devono comunque essere sempre attentamente valutati e le decisioni prese caso per caso.

OGGETTO DELLO SCREENING E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nonostante alcuni dei difetti sopra menzionati siano di frequente riscontro anche nella popolazione generale, lo screening di laboratorio per la trombofilia venosa non viene di norma eseguito nel soggetto sano anche nei casi in cui egli sarà esposto a manovre o interventi potenzialmente a rischio trombotico (1, 14). La possibile eccezione a questa regola, costituita dalla ricerca della resistenza alla proteina C attivata nei soggetti da sottoporre ad intervento chirurgico, o nelle donne che assumono contraccettivi orali, non trova ancora adeguati consensi (14). Pertanto, l'indagine di laboratorio deve essere ristretta a quei soggetti che hanno avuto uno o più episodi trombotici in età

giovanile (meno di 50 anni), in particolare (ma non esclusivamente) se spontanei. La positività della storia familiare può essere considerata, ma non deve costituire elemento essenziale per avviare il soggetto allo screening.

Lo screening di laboratorio per questi pazienti prevede la misura dell'antitrombina, proteina C, proteina S, il test per valutare la resistenza alla proteina C attivata e l'analisi del DNA per la identificazione della mutazione della protrombina (Tabella 1). Ulteriori accertamenti quali la valutazione della fibrinolisi, la misura del co fattore eparinico II e la ricerca delle disfibrinogenemie, possono essere intraprese nei casi più suggestivi, tuttavia, è bene ricordare che il loro ruolo nella trombosi ereditaria non è mai stato definitivamente comprovato (fibrinolisi e deficit di co fattore eparinico II), oppure i difetti sono di evenienza assai rara (disfibrinogenemia). Oltre allo screening per i deficit congeniti, bisogna anche indagare il paziente trombofilico per accertare la presenza degli anticorpi antifosfolipidi e per valutare i livelli di omocisteinemia (Tabella 1). Eventuali anomalie, riscontrate con i test su plasma debbono essere attentamente valutate per escludere deficit acquisiti degli anticoagulanti naturali (es. in seguito ad epatopatia) e confermate su un secondo prelievo a distanza di uno-due mesi.

Nei casi di positività per uno o più difetti ereditari, bisogna estendere lo studio di laboratorio a tutti i membri della famiglia disponibili all'indagine, anche se asintomatici.

Poiché il rischio nel singolo paziente dipende dal numero dei difetti sia genetici che acquisiti di cui egli è portatore, è importante che l'indagine di laboratorio prenda in considerazione tutti i fattori di rischio.

Il paziente e i suoi familiari portatori del difetto, anche se asintomatici, debbono essere adeguatamente informati circa i rischi che la loro condizione comporta ed invitati a concordare con il medico del Centro le misure profilattiche adeguate a ridurre il rischio in occasione di esposizione ad eventi scatenanti (chirurgia, gravidanza, contraccettivi orali, immobilizzazioni, ecc.).

Infine, per quanto riguarda la trombosi arteriosa, i fattori di rischio identificabili dal laboratorio di emostasi sono oltre al fibrinogeno e al Fattore VII, la presenza degli anticorpi antifosfolipidi e della iperomocisteinemia, ambedue associate anche ad eventi di tipo arterioso. Sebbene lo studio dei fattori di rischio per trombosi venosa non abbia documentato una

convincente associazione fra questi ultimi e la trombosi arteriosa (22), sporadiche osservazioni su pazienti con carenza congenita di antitrombina, proteina C, o proteina S suggeriscono che in casi del tutto particolari (ad es. soggetti molto giovani con storia di infarto del miocardio, in assenza di fattori di rischio e coronarie integre) si possa allargare lo screening, includendo le indagini per i fattori di rischio di trombofilia venosa. Secondo recenti studi la mutazione del Fattore V Leiden e della protrombina potrebbero essere ambedue fattori di rischio per infarto del miocardio nelle giovani donne fumatrici (23, 24). Tuttavia, la necessità di eseguire la ricerca delle mutazioni in tale contesto richiede ulteriori approfondimenti.

RACCOMANDAZIONI

Per lo screening del paziente trombofilico valgono le seguenti raccomandazioni.

L'indagine di laboratorio si esegue solo sui soggetti che hanno avuto almeno un episodio di trombosi, con o senza familiarità.

L'età dei soggetti da avviare allo screening è generalmente inferiore ai 50 anni.

Prima dello screening bisogna escludere eventuali cause che possano spiegare la trombosi (neoplasie).

Eseguire lo screening secondo i test consigliati per la trombofilia venosa e arteriosa (Tabella 1).

L'indagine di laboratorio deve essere eseguita lontano dall'episodio acuto (1-2 mesi) e in assenza di anticoagulanti orali e/o eparina.

I riscontri diagnostici positivi debbono essere confermati in una occasione successiva e dopo aver escluso eventuali cause acquisite di carenza (ad es. epatopatia).

Estendere sempre l'indagine ai familiari del probando anche se ancora asintomatici.

I portatori del difetto debbono essere adeguatamente informati circa i rischi che la loro condizione comporta ed invitati a riferirsi al Centro in occasione di esposizione ad eventi scatenanti (chirurgia, gravidanza, contraccettivi orali, immobilizzazioni, ecc.).

BIBLIOGRAFIA

1. De Stefano V., Finazzi G., Mannucci P.M.
Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes, and management.

Blood 1996 ; 87: 3531.

2. Lane D.A., Mannucci P.M., Bauer K.A., Bertina R.M., Bochkov N.P., Boulyjenkov V., Chandy M., Dahlback B., Ginter E.K., Miletich J.P., Rosendaal F.R., Seligsohn U.

Inherited thrombophilia: Part I.

Thromb Haemostas, 1996 ; 76: 651.

3. Dahlback B., Svensson P.J.

Familial 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.

4. Bertina R.M., Koeleman B.P.C., Koster T., Rosendaal F.R., Dirven R.J., de Ronde H., van der Velden P.H., Reitsma P.H.

Mutation in blood coagulation Factor V associated with resistance to activated protein C.

Nature, 1994 ; 369: 64.

5. Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H., Briet E., Vandenbroucke J.P., Bertina R.M.

Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study.

Lancet, 1993 ; 342: 1503.

6. Svensson P.J., Dahlback B.

Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis.

New Eng J Med, 1994 ; 330: 517.

7. Griffin J.H., Evatt B., Wideman C., Fernandez J.A.

Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients.

Blood, 1993 ; 82: 1989.

8. Rees, D.C.

The population genetics of Factor V Leiden (Arg506 Gln).

Brit J Haematol, 1996 ; 95: 579.

9. van Boven H.H., Reitsma P.H., Rosendaal F.R., Bayston T.A., Chowdhury V., Bauer K.A., Scharrer I., Conard J., Lane D.A.

Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin

deficiency.

Thromb Haemost, 1996 ; 75: 417.

10. Koeleman B.P.C., Reitsma P.H., Allaart C.F., Bertina R.M.
Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families.

Blood, 1994 ; 84: 1031.

11. Zoller B., Berntsdotter A., de Frutos P.G., Dahlback B.
Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S.

Blood, 1995 ; 85: 3518.

12. Ridker P.M., Hennekens C.H., Sehlub J., Miletich J.P., Malinow M.R., Stampfer M.J.

Interrelation of hyperhomocystinemia, Factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism.

Circulation, 1997 ; 95: 1777.

13. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M.

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.

14. Lane D.A., Mannucci P.M., Bauer K.A., Bertina R.M., Bochkov N.P., Boulyjenkov V., Chandy M., Dahlback B., Ginter E.K., Miletich J.P., Rosendaal F.R., Seligsohn U.

Inherited thrombophilia: Part II.

Thromb Haemostas, 1996 ; 76: 824.

15. Tripodi A., Negri B., Bertina R.M., Mannucci P.M.

Screening for the FV:Q506 mutation. Evaluation of thirteen plasma-based methods for their diagnostic efficacy in comparison with DNA analysis.

Thromb Haemost, 1997 ; 77; 436.

16. Triplett D.A.

Antiphospholipid-protein antibodies: Laboratory detection and clinical relevance.

Thromb Res, 1995 ; 78: 1.

17. Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B., Scharrer I.

Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update.
Thromb Haemost, 1995 ; 74: 1185.

18. Cattaneo M.
Hyperhomocysteinemia.
Vessels, 1997 ; 3: 16.

19. Meade T.W., Cooper J.A., Miller G.J.
Platelet counts and aggregation measures in the incidence of
ischaemic heart disease (IHD).
Thromb Haemost, 1977 ; 78: 926-9.

20. Meade T.W., Brozovic M., Chakrabarti R.R., Haines A.P.,
Imeson J.D., Mellows S., Miller G.J., North W.R.S., Stirling Y.,
Thompson S.G.
Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal
results of the Northwick Park Heart Study.
Lancet, 1986 ; 533.

21. Trossaert M., Conard J., Horellou M.J., Samama M.M., Ireland
H., Bayston T.A., Lane DA.
Modified APC resistance assay for patients on oral anticoagulants.
Lancet, 1994 ; 344: 1709.

22. Ridker P.M., Hennekens C.H., Lindpaintner K., Stampfer M.J.,
Eisenberg P.R., Miletich J.P.
Mutation in the gene coding for coagulation Factor V and the risk
of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in
apparently healthy men.
New Engl J Med, 1995 ; 332: 912.

23. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M., Beverly R.K.,
Psaty B.M., Longstreth Jr W.T., Raghunathan T.E., Koepsell T.D.,
Reitsma P.H.
Factor V Leiden (Resistance to activated protein C) increases the
risk of myocardial infarction in young women.
Blood, 1997 ; 89: 2817.

24. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M., Psaty B.M.,
Raghunathan T.E., H.L. Vos.
A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk
of myocardial infarction in young women.
Blood, 1997 ; 90: 1747.