

Trombofilia congenita e terapie ormonali: sempre, mai, quando?

Marco Marietta, Paola Pedrazzi

STRUTTURA SEMPLICE "MALATTIE DELLA COAGULAZIONE" AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA, MODENA

"Dottore, ho la sindrome di Leiden, mi hanno detto che rischio la trombosi e non potrò mai prendere la pillola..."

Credo che a tutti noi, ematologi o ginecologi non importa, sia capitata una situazione di questo tipo. È una frase solo apparentemente banale: è vero che non si riferisce ad un patologia grave, e veramente neppure ad una vera e propria patologia, ma fra le pieghe dei termini usati si nascondono molti temi di grande importanza clinica pratica, che cercheremo di affrontare e possibilmente risolvere nelle prossime pagine e che ci guideranno attraverso l'analisi della letteratura scientifica, spesso complessa e a volte addirittura confondente.

"...ho la sindrome di Leiden, mi hanno detto che rischio la trombosi..."

Il tema che c'è dietro questa affermazione è il corretto inquadramento concettuale ed epidemiologico della trombofilia venosa, che, va subito ribadito ma soprattutto va chiarito alle pazienti, NON costituisce una condizione patologica. Per fare chiarezza occorre avere chiarezza, e quindi rifacciamo insieme il punto su che cosa si intende per trombofilia, iniziando con il chiarire che in questa review ci occuperemo solo di quella venosa, ignorando volutamente l'aspetto del rischio di patologia trombotica arteriosa legato all'uso di preparati ormonali, e questo per due buone ragioni. La prima è che gli estro progestinici determinano un aumento del rischio assoluto di tromboembolismo arterioso decisamente inferiore rispetto a quello di TE venoso e di entità assoluta davvero minima, stimabile intorno a 0,2 casi/anno ogni 10.000 donne. La seconda, almeno altrettanto importante, è che mentre abbiamo test di laboratorio in grado di identificare condizioni congenite o acquisite a maggior rischio di trombosi venosa, non altrettanto si può dire di quella arteriosa, per la quale non sono note condizioni congenite a maggior rischio identificabili in modo affidabile con semplici test di routine.

DI CHE COSA PARLIAMO QUANDO PARLIAMO DI TROMBOFILIA

Il Tromboembolismo Venoso (TEV) è un eccellente modello di patologia multifattoriale, nella cui genesi concorrono cioè più elementi [1]. Si può pensare che ogni individuo abbia un proprio "potenziale trombotico" che dipende da fattori sia ereditari sia acquisiti, riportati nella Tabella I, e che

l'evento clinico "trombosi" si manifesti solo quando l'insieme di questi fattori supera una determinata soglia. Non sempre è possibile conoscere esattamente quale sia questa soglia, ma va trasmessa con molta attenzione alla paziente l'informazione che né il contraccettivo ormonale, né una condizione trombotica sono di per sé cause della trombosi, ma agiscono al più come fattori di rischio aumentando il potenziale trombotico dell'individuo.

ACQUISITI

- Età
- Immobilizzazione
- Ingessature
- Chirurgia maggiore /ortopedica
- Neoplasie
- Contraccettivi orali / Terapia ormonale sostitutiva
- Sindrome da ac. Antifosfolipidi
- Malattie mieloproliferative
- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Collagenopatie
- Obesità
- Sindrome metabolica
- Cateteri venosi centrali

CONGENITI

- Deficit di antitrombina
- Deficit di Proteina C
- Deficit di Proteina S
- Mutazione FV Leiden
- Mutazione Protrombina 20210A

MECCANISMO MISTO O SCONOSCIUTO

- Livelli elevati di FVIII
- Livelli elevati di F IX
- Livelli elevati di FXI
- Livelli elevati di fibrinogeno
- Disfibrinogenemia
- Iperomocisteinemia
- Resistenza alla proteina C attivata in assenza della mutazione FV Leiden

Tabella 1 - Fattori di rischio per tromboembolismo venoso

Il termine “trombofilia” indica quindi un gruppo eterogeneo di condizioni congenite o acquisite che provocano una tendenza alle trombosi venose o arteriose [2,3]. In genere si tende a distinguere fra “trombofilia ereditaria” e “trombofilia acquisita”, indicando con il primo termine alcune anomalie del sistema coagulativo, a carattere ereditario, tali da predisporre all’insorgenza di fenomeni tromboembolici venosi.

In realtà il significato clinico dell’espressione “trombofilia ereditaria” è completamente cambiato nel corso degli ultimi anni. Infatti fino al 1993 i difetti trombofilici noti erano condizioni rarissime che riguardavano prevalentemente membri di poche famiglie con storie impressionanti di tromboembolismo venoso. Le prime condizioni di questo tipo ad essere identificate sono state i deficit congeniti di Antitrombina (AT), Proteina C (PC), proteina S (PS), tutti ad alta penetranza clinica, tanto da essere associati con un elevato rischio di TE venoso, oltre 10 volte rispetto ai soggetti senza difetto, ma che interessano una minoranza di pazienti, in quanto la loro prevalenza nella popolazione generale è molto bassa (< 0,5%) ed insieme essi rendono conto di circa il 10% dei casi di TE venoso [1,2,4]. Il discorso è un po’ più complesso perché se si esaminano pazienti consecutivi non selezionati, vale a dire che non provengono da famiglie clinicamente trombofiliche, il rischio attribuibile a questi difetti appare molto più basso, indicando che in queste famiglie devono essere presenti altre condizioni, tutt’ora sconosciute, che aumentano la penetranza clinica di questi difetti [4].

Due informazioni molto pratiche possono essere ricavate da queste considerazioni epidemiologiche: la prima è di prestare molta attenzione alla storia familiare, che costituisce un elemento chiave per la definizione del rischio trombotico degli individui, anche se purtroppo è stato dimostrato che la sua negatività non è sinonimo di assenza di condizioni trombofiliche congenite [5]. La seconda è che ammesso e non concesso (come vedremo meglio più avanti) che abbia un senso la ricerca sistematica di una trombofilia congenita nelle donne candidate alla terapia estro progestinica, appare comunque non appropriato limitarla a questi soli difetti, molto rari e per lo più associati a storie familiari significative (vedi Tabella 2).

Il quadro è radicalmente cambiato con la scoperta di Dahlback nel 1993 [6] e di Bertina nel 1994 [7] della presenza di una mutazione puntiforme nel gene del fattore V (G1691A nell’esone 10, che determina la sostituzione Arg506Gln) che lo rende resistente alla degradazione da parte della proteina C attivata. La condizione di eterozigosi per questa mutazione, generalmente nota come “Fattore V Leiden”, è presente nel 3% circa della popolazione caucasica e comporta un aumento del rischio di TEV di 6-8 volte [4,5]. Un secondo importante “pezzo” all’edificio delle nostre conoscenze sulla trombofilia congenita venne aggiunto nel 1996, quando ancora Bertina ed il suo gruppo scoprirono che il polimorfismo G20210A del gene della protrombina ha una frequenza del 6% nei pazienti con un primo episodio di TEV, contro solo il 2% nella popolazione generale [8]. Questa mutazione comporta un modesto aumento del rischio di TEV (circa 2-4 volte) ed è concausa con il fattore V Leiden di circa il 40-50% dei casi di tromboembolismo venoso [9].

Ci sono alcune importanti differenze fra le prime condizioni trombofiliche descritte in letteratura e quelle descritte più recentemente. Anzitutto il meccanismo con cui esse esercitano

ALTERAZIONI TROMBOFILICHE DA RICERCARE

- difetto di antitrombina
- difetto di proteina C
- difetto di proteina S
- mutazione Fattore V Leiden
- mutazione G20210A della protrombina
- Lupus Anticoagulant (LAC) e anticorpi antifosfolipidi

Tabella 2 - Raccomandazioni
per la ricerca delle alterazioni trombofiliche

il loro effetto pro trombotico: nel primo caso è una perdita di funzione inibitoria, mentre nel secondo è del tipo “aumento della funzione”, e questo meccanismo appare molto meno importante del primo. Inoltre con la scoperta del fattore V Leiden e della mutazione PT 20210A è completamente cambiato il quadro di riferimento sanitario in cui collocare la trombofilia. I deficit di PS, PC e AT sono difetti molto gravi, di pertinenza però di un numero ristrettissimo di pazienti, fatti oggetto di grande interesse da parte di pochi specialisti del settore. Con i secondi lo scenario si è spostato dai laboratori di ricerca alla medicina di collettività, dal momento che un qualche difetto in senso genericamente e modestamente “trombofilico” si può riscontrare fino nel 10% della popolazione occidentale. È evidente che per quanto queste anomalie siano benigne, e a bassa penetranza clinica, la loro ampia diffusione nella popolazione pone problemi di politica sanitaria, specie in relazione ad altre potenziali condizioni trombofiliche acquisite ad altrettanto ampia diffusione, quale la contraccettione.

Il paragrafo sulla trombofilia congenita si dovrebbe chiudere qui, nel senso che quelle viste finora sono le uniche anomalie sulle quali si abbiano dati sufficientemente solidi da consentire ragionamenti clinici appropriati, ovvero con ricadute assistenziali di una qualche (peraltro modesta, come vedremo) rilevanza. Per completezza dell’informazione vanno ricordate altre condizioni che si sono dimostrate essere associate ad più o meno rilevante aumento del rischio di TEV, quali livelli elevati di fattore VIII [10] o di fattore XI [11]. Tuttavia entrambe queste condizioni possono essere tranquillamente trascurate in questa trattazione, in primo luogo perché i dati disponibili sulla loro potenziale interazione con gli estroprogestinici nel determinare il rischio tromboembolico individuale [12-14] non sono di entità tale da renderne appropriata la ricerca al di fuori di casi selezionati con storie personali o familiari altamente suggestive per trombofilia, poi per oggettive difficoltà di interpretazione del dato di laboratorio (manca un consenso sul cut-off significativo per il rischio di TEV) ed infine per la mancanza di indicazione chiare della letteratura sulle ricadute cliniche di una loro eventuale positività.

Altre due condizioni trombofiliche riportate nella Tabella I meritano un chiarimento.

La prima riguarda l’iperomocisteinemia, condizione che può essere in parte congenita per difetti negli enzimi che controllano il metabolismo di questa sostanza, ed in parte acquisita per deficit dei substrati (di solito folati) necessari per il suo smaltimento. Dopo i primi studi che dimostravano come l’iperomocisteinemia fosse un fattore di rischio per le patologie cardiovascolari, compreso il TEV [15], l’entusiasmo per questo fattore di rischio si è grandemente ridimensionato dopo il fallimento degli studi di intervento che non sono riusciti a ridurre

l'incidenza di patologia cardiovascolare abbassando i livelli di omocisteina [16] e dopo ulteriori lavori che hanno dimostrato come il suo contributo al rischio di TEV fosse in realtà dovuto alla contemporanea presenza di altri fattori di rischio, come ad esempio livelli elevati di fattore VIII [17,18].

Ecco quindi il secondo take-home message: l'inclusione dell'omocisteina in un pannello di esami per un generico screening per la trombofilia NON è appropriata, in quanto il suo dosaggio va riservato a pazienti selezionati con specifiche patologie vascolari, quali ad esempio l'ictus giovanile. Del tutto inappropriata, e quindi assolutamente da evitare, è poi la ricerca delle mutazioni del gene della Metilentetraidrofollato reduttasi (MTHFR), il principale ma non l'unico enzima del catabolismo dell'omocisteina.

Proprio per la presenza di efficienti vie metaboliche alternative a quella della MTHFR né l'omozigosi né a maggior ragione l'eterozigosi per forme mutate di questo enzima hanno alcun significato clinico, a meno che non si accompagnino alla manifestazione fenotipica di iperomocisteinemia, con tutte le riserve sul suo reale peso già espresse.

Diverso è il discorso riguardo agli anticorpi antifosfolipidi (APLA) che, giusto per fare un minimo di chiarezza sulla nomenclatura, comprendono il **Lupus Anticoagulant, gli Anticorpi Anticardiolipina e gli anticorpi anti-beta2 GPI**, oltre a diversi altri tipi di anticorpi diretti contro complessi proteine-fosfolipidi di interesse prevalentemente nell'ambito della ricerca. È noto da tempo che questi anticorpi si possono associare a fenomeni tromboembolici sia arteriosi che venosi, oltre che a patologie riproduttive come l'abortività ricorrente, costituendo in tal modo una precisa entità nosografica che prende il nome di "Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)" [19], che può associarsi ad altre patologie autoimmuni come il LES ma che può anche essere isolata.

Purtroppo i dati disponibili sull'interazione fra APLA e contraccettivi ormonali (CO) sono molto scarsi e non consentono di farsi un'idea precisa del comportamento da adottare. Infatti l'uso di CO è stato associato ad un rischio elevato di TEV sia in donne con APS e con LES in alcuni lavori, ma non in altri, ed ancor meno si sa sul reale rischio trombotico in soggetti asintomatici nei quali la positività per APL sia un riscontro occasionale [20]. In generale, pur con le dovute cautele nell'applicare ad una popolazione sostanzialmente sana (ricordiamo infatti che la positività per APL non costituisce di per sé una malattia) le raccomandazioni formulate per le giovani con donne con LES e APL, ritengo sia ragionevole in analogia con queste ultime porre una controindicazione all'uso di CO in donne con positività per APL a titolo elevato e persistente nel tempo, anche se asintomatiche [20].

“... MI HANNO DETTO CHE RISCHIO LA TROMBOSI...”

Non so se ci avete fatto caso, ma nel paragrafo precedente si è parlato quasi sempre di Odds Ratio, cioè di aumento del rischio di TEV determinato dalle varie condizioni trombofiliche congenite o acquisite. Dal punto di vista scientifico è corretto, ma dal punto di vista del paziente manca l'informazione fondamentale, quella sul suo Rischio Assoluto di avere un problema. In questi anni di Superenalotto stramilionari questo concetto statistico è molto ben compreso anche dalla gente comune: se gioco 8 o 10 schedine certamente

moltiplico le mie probabilità di vittoria, ma la mia probabilità assoluta rimane comunque molto bassa. E che cosa succede in questa strana lotteria alla rovescia, in cui si “vince” qualcosa di poco piacevole come una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare? La possibilità di questo evento non è così remota come quella di una supervincita, ma non è nemmeno così probabile come a volte si può pensare, specie se si cercano le informazioni in modo indiscriminato su Internet...

Si stima che l'incidenza di TE venoso nelle donne in età fertile sia piuttosto bassa, e variabile da 1 a 10 casi per 10.000 donne-anno. L'ampia variabilità della stima del TE venoso nella popolazione generale è legata a vari motivi:

- » gli studi epidemiologici condotti hanno utilizzato disegni sperimentali diversi (es. studi trasversali su coorti di popolazione fisse vs. studi basati sulle diagnosi di dimissione ospedaliera)[21-24];
- » la metodologia di accertamento dell'end-point era variabile (includendo, per le casistiche meno recenti, anche casi di TE venoso riferiti solo su base anamnestica e non accertati con metodi oggettivi strumentali);
- » in alcuni studi sono state poi incluse sia diagnosi di tromboflebite superficiale che di trombosi venosa profonda.

Inoltre, la presenza o assenza delle comorbidity / fattori di rischio legate alla trombosi (es. concomitante gravidanza, chirurgia) è spesso non definita nei vari studi, rendendo difficile differenziare la stima dell'incidenza del TE idiopatico da quella del TE secondario. Pur con queste limitazioni, l'incidenza di TE venoso per la popolazione femminile di età compresa tra i 18 e i 40 anni appare stimabile intorno a 1-2 casi per 10.000 persone-anno per i casi idiopatici, mentre l'incidenza globale di TE venoso nella stessa fascia è compresa tra i 4 e i 7 casi per 10.000 persone-anno, comprendendo tra questi ultimi anche i casi legati alla gravidanza e a chirurgia/trauma. I casi idiopatici sono verosimilmente la quota di maggior interesse per la salute della donna in relazione all'uso di EP: infatti, l'aumento assoluto del rischio di TE venoso imputabile all'uso di EP andrebbe calcolato principalmente verso i casi idiopatici (devono essere infatti esclusi dal calcolo dell'aumento del rischio i casi di TE venoso insorti in gravidanza).

Quindi che cosa significa essere portatrice di una di queste condizioni trombofiliche? Per quanto riguarda le due più frequenti mutazioni a carattere trombofilico, il fattore V Leiden e la mutazione G20210A del gene della protrombina, che come abbiamo visto sono associate ad un OR rispettivamente di circa 7 e 4, significa un rischio assoluto di base di TEV pari a 7 e 4 casi/10.000 donne/anno. I dati sugli altri difetti sono meno solidi, a causa della loro rarità, ma è ragionevole ritenere il RA molto maggiore, intorno a 30 casi/10.000/anno per il deficit di Proteina C, 70/10.000/anno per quello di Proteina S, 50/10.000 per il deficit di AT e, dato questo molto interessante per le ricadute cliniche pratiche, 84/10.000/anno per i difetti combinati, evenienza tutt'altro che rara [25].

Altro take-home message: non tutti i gatti sono grigi, non tutti i difetti trombofilici sono uguali, e la conoscenza del rischio di base cui sono esposte le pazienti è un requisito fondamentale per poter adeguare ad esso le scelte terapeutiche. Non solo, ma la possibilità di coesistenza di difetti diversi, e la grande rilevanza clinica di questa condizione, che si colloca come quella a maggior rischio assoluto di

TEV, rende indispensabile un atteggiamento manicheo: o si decide che non è necessario né appropriato uno screening per trombofilia in previsione di assumere contraccettivi ormonali, ovvero nei casi in cui si ritenga utile esso deve comprendere la ricerca di tutte le condizioni trombotiche di dimostrata rilevanza clinica viste sopra.

“...E NON POTRÒ MAI PRENDERE
LA PILLOLA...”

Che cosa c'entra la trombofilia venosa con le terapie ormonali? Sin dalla fine degli anni '60 è stato riconosciuto un aumento del rischio di TE venoso durante l'uso di EP, ponendolo in relazione con la quantità di etinil-estradio (estrogeno) contenuto negli EP. Questo dato clinico è del resto congruente con riscontri di laboratorio, che mostrano come gli estrogeni determinino un aumento dei livelli di fattore VII, VIII e X, oltre che del fibrinogeno; inoltre essi determinano un calo nei meccanismi inibitori fisiologici mediante una riduzione nei livelli circolanti di proteina S ed un aumento della resistenza alla Proteina C attivata, simile a quella dovuta alla mutazione del Fattore V Leiden ma del tutto indipendente da essa [26]. Tale corrispondenza tra dose di estrogeno e rischio di TE venoso non sembra invece più dimostrabile con dosi di estrogeno < 50 µg. Poiché i preparati attualmente in commercio contengono quantità di estrogeno inferiori a 50 µg, considereremo solo studi che abbiano valutato il rischio trombotico per i farmaci attualmente disponibili.

Globalmente, il rischio assoluto di TE venoso nelle donne che assumono EP è stimato intorno a 3,9 casi per 10.000 donne-anno nella meta-analisi di Nightingale, con rischi però aumentati nelle donne >35 anni, fumatrici o con BMI > 25 kg/m² [27,28].

C'è poi il problema spinoso e complesso, dai molti risvolti, sul rischio relativo di alcuni composti rispetto ad altri. Le meta-analisi di Kemmeren e di Hennessy [29,30] hanno dimostrato che gli EP che contengono desogestrel o gestodene determinano un aumento del rischio assoluto di TE venoso di circa 1,1 casi per 10.000 donne-anno rispetto ai preparati che contengono levonorgestrel. In termini assoluti, un'altra meta-analisi [31] attribuisce ai preparati che contengono desogestrel o gestodene un rischio di TE venoso pari a 3 casi per 10.000 pazienti-anno, contro un rischio assoluto di TE variabile da 1,6 casi per 10.000 pazienti-anno a 3,1 casi per 10.000 pazienti-anno per i preparati che contengono levonorgestrel. La querelle non è spenta, e sono recentemente apparsi in letteratura sia autorevoli lavori che sono giunti a conclusioni differenti, non dimostrando differenze in termini di rischio trombo embolico fra CO di seconda e terza generazione [32], sia altri che li hanno sostanzialmente confermati [33,34]. La Figura 1 ci propone una tabella riassuntiva di uno di questi [33], ma è opportuno fare alcune riflessioni su questi dati.

La prima riguarda il rischio assoluto di eventi, che non a caso è stato posto nella prima colonna, per evidenziare come l'aumento di rischio di TEV dovuto alla contraccezione ormonale sia di entità molto limitata, nell'ordine di circa 3 casi ogni 10.000 donne/anno.

Un secondo dato interessante, di cui dovremo tener conto nel processo decisionale sulla prescrizione delle terapie ormonali nelle donne trombotiche, è l'aumento del rischio assoluto con l'aumentare dell'età, fenomeno confermato anche da altri

studi [34] e tipico del TEV in tutte le popolazioni. Un terzo elemento rilevante è dato dalla conferma che i composti contenenti gestodene, desogestrel ed anche drospirenone hanno un rischio relativo leggermente maggiore, anche se sempre su valori assoluti molto contenuti [33,34]. Ultimo dato rilevante è la sicurezza dei composti contenenti solo progestinico [33]. Ancora, da questi studi emerge l'idea che il primo anno, ed addirittura i primi 3 mesi, di utilizzo sia il periodo a maggior rischio, anche se trascorso questa fase il rischio di TEV non si può considerare azzerato [33,34].

E per i preparati transdermici? I dati in questo caso sono certo meno solidi, ma contrariamente a quello che ci si sarebbe attesi non mostrano una sostanziale differenza rispetto ai contraccettivi orali di terza generazione, con un OR di 2.0 rispetto ai composti contenenti norgestimate [35].

Ma perché tanto interesse per differenze veramente minime in termini di rischio trombo embolico? Perché è intuibile che l'utilizzo di un composto a minor rischio potrebbe risultare particolarmente vantaggioso proprio nei caso in cui il rischio assoluto basale è più alto, come nel caso dei soggetti con trombofilia congenita.

Le terapie ormonali non sono però solo quelle contraccettive, ma un ruolo importante ha anche quella sostitutiva post-menopausa (TOS). Esula dai compiti di questa rassegna della letteratura addentrarsi nella spinosa questione del rapporto rischio/beneficio di questa terapia, e ci limiteremo a focalizzare la nostra attenzione solo sul rischio di TEV, che diventa rilevante dopo le osservazioni appena fatte sull'aumentare del rischio assoluto di TEV con l'aumentare dell'età.

Una recentissima metanalisi sull'argomento [36] ci offre l'opportunità di fare un po' di chiarezza sull'argomento, indicando che pur con differenze a seconda degli studi considerati, nel complesso il rischio di TEV è aumentato di circa 2 volte nelle

Variabile	Rischio assoluto (casi/10.000/anno)	Rischio Relativo aggiustato
Età: 30-34 anni	3.77	1 (riferimento)
40-44 anni	5.25	1.57
45-49 anni	6.59	2.09
NON USO	3.01	1 (riferimento)
Attuale utilizzo di contraccettivi orali	6.29	2.83
<1 anno	6.48	4.17
1-4 anni	5.43	2.98
Contraccettivo orale con 20-40 mg di estrogeno e:		
Levonorgestrel	5.47	2.02
Desogestrel-gestodene	6.82	3.55
Drospirenone	7.83	4.00
Solo progestinico:		
Levonorgestrel 30 mg o noretisterone 350 mg	1.82	0.59
Desogestrel 75 mg	3.32	1.10
Dispositivi intra-uterini a rilascio di progestinici	3.35	0.89

Figura 1 - Rischio di TEV in relazione ad alcune variabili in corso di contraccezione ormonale

donne che per la TOS utilizzano estrogeni per via orale, e particolarmente il norpregnano, ma non in quelle che utilizzano la via transdermica [36]. Di particolare interesse per chi si occupa di coagulazione è la considerazione che i dati di questa meta-analisi sembrano indicare, pur con qualche doverosa cautela per la limitata disponibilità di studi esaminati, che i preparati transdermici hanno un basso rischio anche di ricorrenza di TEV, e quindi si possono considerare ragionevolmente sicuri anche nelle donne con una precedente anamnesi di TEV [36].

E a questo punto si torna alla domanda iniziale: come direbbe qualcuno, tutto questo che c'azzecca con la trombofilia? È ragionevole attendersi che una qualche forma di sinergismo fra fattori di rischio acquisiti e congeniti, nel senso che in un soggetto congenitamente predisposto più facilmente un fattore di rischio acquisito, come può essere una terapia ormonale, può far raggiungere quel famoso "potenziale trombotico" cui accennavamo all'inizio di questa review e provocare quindi l'evento clinico trombotico.

In effetti i dati disponibili sembrano confermare questa ipotesi, indicando un effetto di tipo moltiplicativo [37]. Infatti uno studio retrospettivo di coorte ha mostrato un'incidenza annuale di TEV in donne che usano i CO e che sono portatrici di deficit di antitrombina, proteina C o S rispettivamente del 27.5%, 12% e 8.6%, valori di diversi ordini di grandezza superiori a quelli attesi in base alla presenza della sola anomalia congenita o acquisita [37]. Nel caso dei due difetti congeniti più frequenti (fattore V Leiden e mutazione G20210A della protrombina, associati ad un rischio relativo di TE venoso di circa 7 e 4 rispettivamente), tale rischio relativo aumenta fino a 20 o 30 volte, ed anche fino a 50-100 volte in presenza di difetti omozigoti o multipli [37, 38]. Ancora una volta, però, bisogna riportare il discorso in termini di rischio assoluto: considerando un'incidenza di base di TEV venoso di 1 su 10.000 donne-anno nella fascia di età fertile, si passa a un'incidenza di 4 su 10.000 donne-anno dovuta agli EP, 7 su 10.000 donne-anno dovuta al fattore V Leiden e 30 su 10.000 donne-anno dovuta alla combinazione dei due fattori di rischio. È vero che alcuni studi hanno preso in considerazione sedi molto rare di TE venoso, come ad esempio la trombosi venosa cerebrale, documentando anche in questo caso un'interazione di tipo sinergico tra l'utilizzo di EP e la presenza di alterazioni ereditarie della coagulazione a carattere trombofilico, particolarmente la mutazione G20210A della protrombina [39,40]. Anche in questo caso, però, i rischi relativi per quanto elevati vanno tradotti in termini assoluti tenendo conto della bassissima incidenza annua della trombosi venosa cerebrale (circa 1 caso su 100.000). La relazione fra trombofilia e TOS è stata valutata in 4 studi caso-controllo e in entrambi i trial clinici della Women's Health Initiative [41]. Nel complesso, la presenza delle mutazioni FV Leiden o del gene della protrombina comportava un OR di TEV di 3.3, ed anche maggiore (OR=8.0) in caso di impiego di estrogeni equini coniugati con o senza progestinico, rispetto alle donne che non avevano la mutazione e non assumevano TOS. In uno studio, però, non è stata segnalata nessuna differenza di rischio di TEV fra donne con trombofilia che assumevano estrogeni per via transdermica e donne non trombofiliche che non assumevano nessun composto ormonale [41], confermando l'idea della maggior sicurezza di questa via di somministrazione.

CONCLUSIONI ED ALCUNE INDICAZIONI PRATICHE.

Questa mini-review, organizzata più a mò di lunga chiacchierata sulla trombofilia venosa e le terapie ormonali, non si può concludere senza citare un autorevole documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che indica i criteri di eleggibilità per i vari metodi contraccettivi [42], documento che apparentemente rende del tutto inutili queste pagine, in quanto formula una precisa controindicazione all'uso di qualunque contraccettivo combinato, sia per via orale, sia per via transdermica sia come anello vaginale tanto nelle donne con anamnesi personale di TEV quanto in quelle con trombofilia, senza porre distinzione fra le diverse condizioni trombofiliche [42]. Per queste categorie di donne l'unica forma di contraccezione ormonale indicata è quella con i soli progestinici; inoltre il documento non si occupa, per definizione, del problema della TOS.

L'autorevolezza della fonte è fuori discussione, certamente molto maggiore di quella dell'Autore di queste pagine, ma una posizione così tranchant merita a mio parere alcune sommesse considerazioni che vorrei condividere con voi. La prima riguarda una palese contraddizione, in termini quantomeno di logica se non scientifici, riguardo alla opportunità della ricerca delle condizioni trombofiliche, che il documento non raccomanda di eseguire di routine, pur attribuendo alla loro eventuale presenza un'importanza fondamentale nel successivo processo decisionale. Ora, nessun dubbio sul fatto che questo screening NON vada richiesto prima di iniziare una contraccezione ormonale, come ribadiscono con assoluta chiarezza sia le Linee Guida Inglesi [43] sia una Consensus Conference italiana. Cito testualmente quest'ultima: "5.4 - Un medico che applicando le raccomandazioni di questa conferenza di consenso prescrive la contraccezione EP senza richiedere l'esecuzione di test di predisposizione genetica segue una buona pratica clinica" [44]. Queste posizioni però partono proprio dalla considerazione della modesta rilevanza clinica della conoscenza di una eventuale condizione trombofilica nel processo decisionale che porta alla prescrizione delle terapie ormonali, proprio per la limitata entità dell'aumento del rischio ASSOLUTO di TEV apportata da queste condizioni. Ma se si ritiene che esse siano talmente gravi da far porre una controindicazione assoluta a tali terapie allora lo screening dovrebbe giocoforza essere generalizzato. Una seconda osservazione metodologica riguarda la mancanza di un grading nelle raccomandazioni del documento OMS, che sarebbe di grande importanza proprio perché ce lo aspettiamo basso, in quanto non ci sono studi randomizzati controllati che hanno affrontato in modo specifico questo problema.

Proveremo ora a sintetizzare le diverse considerazioni fatte finora in alcuni suggerimenti pratici. Si parla di suggerimenti e non di raccomandazioni in quanto si tratta di opinioni personali, sia pure ricavate dalla letteratura, in quanto la mancanza di evidenze solide preclude la possibilità di formulare raccomandazioni forti.

È opportuno che ogni Unità Operativa si doti di un proprio protocollo interno, in cui i criteri di scelta vengono esplicitati a priori e condivisi fra specialisti di aree diverse, e che venga periodicamente verificato attraverso un processo di audit e feedback.

- I. L'aumento assoluto del rischio di TEV associato alle terapie contraccettive ormonali è di entità modesta, e non tale da far porre una controindicazione assoluta al loro impiego in presenza delle più comuni condizioni trombofiliche, come la mutazione FV Leiden e quella del gene della Protrombina 20210 in eterozigosi. Queste condizioni, così come il deficit di proteina C, costituiscono elementi di rischio da confrontare con i potenziali benefici della contraccettione ormonale, da valutare caso per caso [44]. Invece, il deficit congenito di antitrombina, l'omozigosi e la doppia eterozigosi (fattore V e protrombina) nonché i difetti multipli costituiscono alterazioni molto rare che comportano un rischio trombotico più alto, tale da sconsigliare l'uso di EP. Infine per quanto riguarda la carenza congenita di proteina S non ci sono informazioni sufficienti per una chiara raccomandazione [44].
- II. Proprio per l'importanza clinica che vengono ad assumere i difetti combinati si raccomanda di non limitare la ricerca al solo difetto più frequente, o a quello eventualmente in una familiare della probanda. La Tabella II riporta le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro sulle Trombofilie della Regione Emilia-Romagna sia sui test da eseguire sia su quali soggetti siano da studiare in questo senso.
- III. È opportuno in ogni caso agire sui fattori di rischio rimuovibili come il fumo di sigaretta e l'obesità, in modo da ridurre al minimo possibile il potenziale trombotico dell'individuo prima di introdurre un fattore di rischio come la terapia ormonale. Questo comportamento del resto è raccomandabile in tutte le donne, a prescindere della presenza di una condizione trombofilica.
- IV. È opportuna particolare cautela nel bilancio di rischi e benefici delle terapie ormonali dopo i 40 anni, quando il rischio assoluto di TEV si alza e di conseguenza anche piccole variazioni nel rischio relativo possono assumere un rilevante peso clinico.
- V. La storia personale e familiare (nei familiari di primo grado) di TEV costituisce una forte controindicazione all'utilizzo di terapie ormonali. Infatti, anche se è stato dimostrato che una storia negativa non è predittiva dell'assenza di fattori di rischio, che potrebbero non essersi espressi fino a quel momento ma essere comunque presenti, una storia familiare positiva dev'essere guardata con forte sospetto anche in caso di negatività dei test finora disponibili che, lo ricordiamo, non identificano il 100% delle trombofilie familiari.
- VI. Non spetta né all'Ematologo né al Ginecologo consigliare o sconsigliare l'assunzione di composti ormonali alle donne, che devono essere informate nel modo più completo e comprensibile possibile, in modo da essere messe in grado di operare la propria scelta con cognizione di causa. In linea di massima va ribadito che i composti di seconda generazione appaiono leggermente più sicuri, dal punto di vista del rischio di TEV, sia di quelli di terza generazio-

ne sia di quelli contenenti drospirenone sia anche probabilmente dei preparati transdermici. Appare quindi logico preferire, in linea di massima, tali composti proprio nei soggetti che partendo da un rischio basale di TEV più elevato possono trarre maggiore vantaggio anche da piccole variazioni nel rischio relativo. Va comunque sottolineato, e ribadito anche alle pazienti, che il rischio assoluto rimane comunque molto contenuto, in quanto in una donna con eterozigosi per il FV Leiden l'uso di un preparato contenente gestodene o desogestrel comporta un rischio assoluto di una decina di eventi in più ogni 10.000 donne ogni anno.

- VII. Tutti i dati di letteratura indicano che il primo anno, ed ancor più i primi 6 mesi, di assunzione di preparati estroprogestinici è a maggior rischio di complicanze tromboemboliche venose [37], e pertanto in questo primo periodo è raccomandabile un più stretto follow-up clinico.
- VIII. Particolarmente delicato appare il discorso relativamente alla TOS. Anche se l'aumento del rischio relativo dovuto a tale terapia e al suo effetto moltiplicativo con eventuali difetti trombofilici è di entità analoga a quello che si osserva con le terapie estroprogestiniche pre-menopausa, abbiamo però imparato a focalizzare la nostra attenzione più sul rischio assoluto che su quello relativo, ed i dati in questo senso appaiono leggermente meno favorevoli. Infatti il rischio assoluto di TEV aumenta con l'età, per cui si deve calcolare che la TOS comporti un rischio aggiuntivo dell'ordine di 4 eventi tromboembolici in più ogni 1000 donne/anno per la fascia di età fra i 50 e i 59 anni, e 9 per quella fra i 60 e i 69 [37]; questo rischio "basale" va poi moltiplicato per lo stesso fattore attribuibile alle eventuali condizioni trombofiliche, il che porta ad un valore di tutto rispetto e tale da obbligare a molta cautela, e accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di intraprendere tale terapia in soggetti trombofilici, per i quali mi sento di esprimere una controindicazione relativa piuttosto forte. Va ricordato però che, pur in assenza di dati epidemiologici solidi sulla loro sicurezza in popolazioni speciali come i soggetti con trombofilia, vi sono convincenti indicazioni che i preparati transdermici possano essere in generale più sicuri rispetto al rischio di TEV, e quindi preferibili particolarmente nelle donne a rischio per tale complicanza nelle quali si ritenga fortemente indicato tale intervento terapeutico.

Ci auguriamo che alla fine di questa analisi della letteratura le idee saranno un poco più chiare in merito alla trombofilia, soprattutto perché solo così si potrà rendere un buon servizio alle donne che si rivolgono a noi medici con domande o con richieste di rassicurazione. Il medico non deve proibire o imporre delle scelte, ma deve fornire loro in modo semplice e comprensibile tutti gli elementi per poter operare in modo consapevole e sereno le proprie scelte sulle terapie ormonali e più in generale sui grandi temi della salute e della sfera riproduttiva.

INDICAZIONI PRATICHE PER L'ATTIVITÀ CLINICA

Soggetti nei quali è indicato eseguire i test

Soggetti sintomatici per pregressa patologia trombotica:

- » Con uno o più precedenti episodi di tromboembolia venosa idiopatica
- » Con uno o più precedenti episodi di tromboembolia venosa dopo stimoli di modesta entità
- » Uno o più precedenti episodi di tromboembolia venosa e dimostrata familiarità per tromboembolia venosa
- » Con più precedenti episodi di trombosi venose superficiali su vena sana
- » Con trombosi venose in sedi non usuali (ad esclusione delle occlusioni venose retiniche); nel caso di trombosi addominali si consiglia anche la ricerca del Jak2 (V617F)
- » Con necrosi cutanea indotta da anticoagulanti orali
- » Con porpora fulminante neonatale
- » In soggetti con patologia arteriosa a comparsa in età inferiore a 55 anni la ricerca delle alterazioni trombotiche dovrebbe essere limitata a: ricerca del LAC, dosaggio degli anticorpi antifosfolipidi e dell'omocisteina,

mentre può essere più esteso in singoli casi nei quali i risultati possono influenzare la scelta terapeutica
» In soggetti di età inferiore a 55 anni con pregresso ictus e TIA secondario alla presenza di forame ovale pervio

Donne con pregressa patologia della gravidanza

- » Aborti ricorrenti
- » Morte endouterina fetale (MEF)
- » Pre-eclampsia
- » HELLP Syndrome
- » Abruptio placentae
- » Ritardo di crescita fetale

Soggetti asintomatici

La ricerca dei fattori sopra elencati nei soggetti ASINTOMATICI va limitata ai seguenti casi prima dell'esposizione a situazioni a rischio trombotico particolare (es. terapia ormonale e gravidanza):

- » Storia familiare chiaramente positiva per tromboembolia venosa
- » Familiare di 1° grado di un soggetto portatore di alterazione trombotica congenita accertata

{BIBLIOGRAFIA}

1. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005;3:1611-17.
2. Walker ID, Greaves M, Preston FE on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation And Management Of Heritable Thrombophilia. *British Journal of Haematology* 2001;114: 512-528.
3. Lussana F, Dentali F, Abbate R et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thrombosis Research* 2009;124:e19-e25.
4. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl. 1): 301-4.
5. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F et al. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003; 163(9):1105-1109.
6. Dalh ack B, Carlsson M, Svensson PJ. 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: 1004-8.
7. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
8. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
9. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002; 87:1095-108
10. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
11. Cushman M, O'Meara ES, Folsom AR, Heckbert SR. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Blood* 2009;114:2878-83.
12. Bloemenkamp K, Helmerhorst F, Rosendaal F et al. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb Haemost* 1999; 82:1024-1027.
13. Legnani C, Cini M, Cosmi B, et al. Risk of deep vein thrombosis: interaction between oral contraceptives and high factor VIII levels. *Haematologica* 2004;89:1347-1351.
14. Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal F. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2186-2190.
15. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a metaanalysis. *BMJ* 2002;325:1-7.
16. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *N Engl J Med* 2006;354.

17. Lijfering WM, Coppens M, van de Poel MHW et al. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinaemia is low and mainly depends on concomitant thrombophilic defects. *Thromb Haemost* 2007; 98: 457–463.
18. Lijfering WM, Veeger NJGM, Brouwer JP, van der Meer J. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinaemic subjects may be a result of elevated factor VIII levels. *Haematologica* 2007; 92:1703–1706.
19. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ* 2010;340:c2541.
20. Tincani A, Nuzzo M, Lojcono A et al. Review: Contraception in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007 16: 600–605.
21. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3r. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585–93.
22. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Group d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 83:657–60.
23. Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1724–9.
24. Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:674–81.
25. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1526–32.
26. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thrombosis Research* 2010;126:5–11.
27. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:265–74.
28. Pomp ER, le CS, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and
29. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:131–4.
30. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001; 64:125–33.
31. Heinemann LAJ, Dinger JC, Assmann A et al. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation “pill scare”. *Contraception* 2010;81:401–407.
32. Romero A, Alonso C, Rincon M, Medrano J, Santos JM, Calderon E, Marin I, Gonzalez MA. Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:8–17.
33. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
34. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
35. Dore D, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception* 2010;81:408–413.
36. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Current Opinion in Hematology* 2010;17:457–463.
37. Battaglioli T, Martinelli I. Hormone therapy and thromboembolic disease. *Curr Opin Hematol* 2007;14:488–493.
38. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der MJ. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167:282–9.
39. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338:1793–7
40. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006; 107:2766–73.
41. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227–31.
42. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition, 2009. Disponibile al sito: www.who.int/reproductivehealth.
43. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209–220.
44. Istituto Superiore di Sanità- Sistema Nazionale Linee-Guida. Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estroprogestinici in età riproduttiva. Consensus Conference. Roma, 18-19 settembre 2008. Disponibile al sito: www.snlg-iss.it