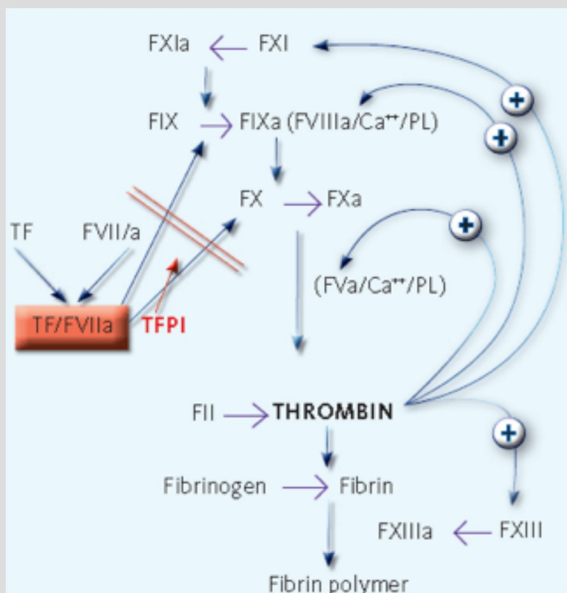


24 settembre 2016

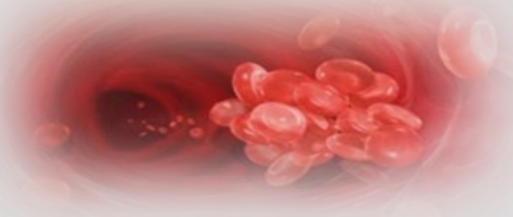
Aula Magna Nuovo Arcispedale S. Anna
Cona, Ferrara



*Laboratorio, appropriatezza e
genere*

Trombosi e Coagulazione: Il Rischio di genere

*Dr.ssa Enrica Montanari
Laboratorio Unico Provinciale*



PREMESSA

Thrombosis Phenotype in Women

- **Less anatomical obstructive CAD**
- **Relatively preserved left ventricular function**
- **Higher rates of myocardial ischemia and mortality**
- **More frequent diagnoses of angina and hospitalizations**
- **Higher periprocedural mortality and morbidity**

Jacobs AK. J Am Coll Cardiol 2006;47:63S-5S

Biological Basis for gender Differences in Predisposition to Thrombosis

- **Important differences in the age of presentation of cardiovascular disease exist between men and women, which may, in part, reflect underlying differences in propensity to thrombosis**
- **Sex hormones alter procoagulant protein levels, platelet function, and the vessel wall in a manner that may translate into gender-based differences in thrombosis**

Bailey AL, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:284-8

Genere femminile: Quali differenze?

- Anatomia?
- Genetica?
- Ormoni?
- Bilancia dell'emostasi?
- Bilancia ossidanti/antiossidanti?
- L'endotelio femminile è meno reattivo sotto stress rispetto al maschile?

Physiol Behav 2009, May 25)

- Fattori di rischio associati? Quasi tutti i fattori di rischio sono presenti nei due sessi, anche se con differenze sottili per ipertensione, diabete, quadro lipidico, attività fisica, condizioni psicosociali

Fattori RCV
NON tradizionali

- lipid particle
- metabolites
- hemostatic factors
- inflammatory markers (CRP)

Partendo dai fatti

Il genere femminile è un fattore di rischio indipendente per stroke e tromboembolia in AF

Deirdre A. Lane; Gregory Y. H. Lip City Hospital, Birmingham, UK

Le donne che non assumono anticoagulanti orali hanno rischio più elevato rispetto a uomini nella medesima condizione

Le donne in TAO con PT INR range stabile ed adeguato hanno vantaggio aumentato rispetto all'uomo

OMS e ISS

Le malattie cardiovascolari sono in discesa negli uomini e in aumento nelle donne

Le placche aterosclerotiche nella donna tendono ad erodersi, nell'uomo scoppiano

Diabete e fumo sono prevalenti nelle donne

Nelle donne sono più frequenti: malattie autoimmuni, depressione, bulimia, anoressia, emicrania, colon irritabile

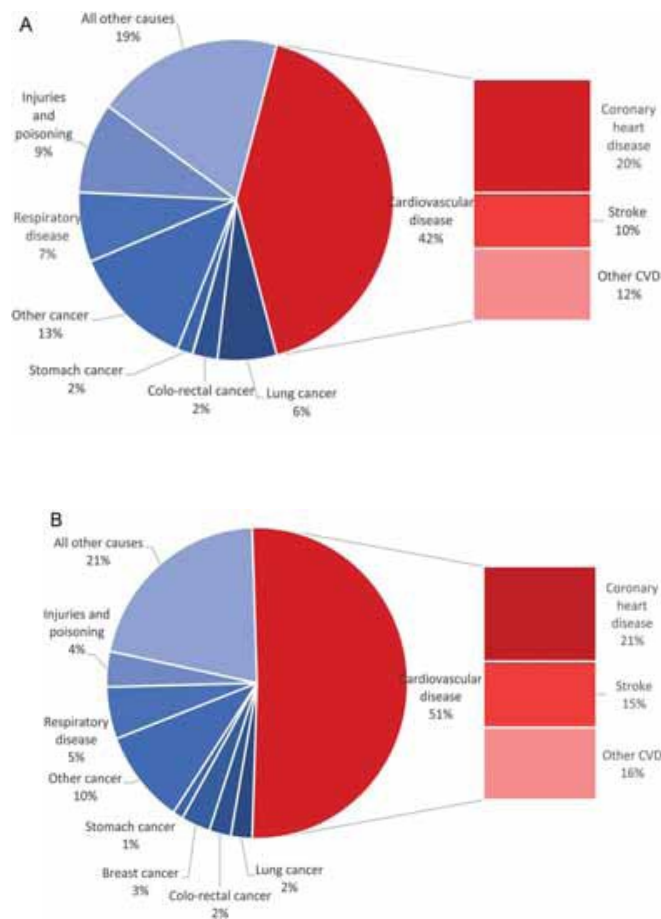
L'OMS ha inserito la medicina di genere nell'EQUITY ACT

Basse dosi di aspirina prevengono l'infarto nell'uomo ma non nella donna? (ISS - maggio 2007)

Passando per i numeri...

- Le malattie cardiovascolari da trombosi sono la prima causa di morte e disabilità
- Sono destinate ad aumentare anche nei Paesi in via di sviluppo per cambio abitudini con aumento fumo e obesità e soprattutto nella popolazione economicamente attiva

Proportion of all deaths due to major causes in Europe, latest available year, among men (A) and women (B).



Di che cosa dobbiamo tener conto?

- **Endotelio:** se integro, non innesca trombosi
- Numero e della reattività delle **piastrine:** circolano in quiete
- Equilibrio fra **fattori pro e anticoagulanti**
- Integrità del sistema della **fibrinolisi:** scioglie i coaguli impropri

Il sistema endotelio/emostasi subisce sbilanciamenti ad opera di traumi, variazioni nella qualità del flusso, infiammazione, ormoni, fumo, diabete

Infiammazione ed Emostasi

L'infiammazione, di qualunque natura sia e dovunque risieda, altera i meccanismi dell'emostasi e predispone alla formazione di trombi

lo stato di ipercoagulabilità aumenta lo stato infiammatorio

c'è una componente infiammatoria nelle malattie cardiovascolari?

L'emostasi: un sistema complesso

L'endotelio è leso, le piastrine aderiscono, il fattore tissutale TF viene esposto e si lega al fattore VII: la coppia attiva il fattore IX e il X, il X attiva il V, insieme accendono la protrombina che genera piccole quantità di trombina
la trombina non riesce a generare il trombo, ma infiamma le piastrine, che rovesciano nella circolazione il contenuto dei granuli, secernendo fattore V che si lega al X e facilita la produzione di trombina che trasforma il fibrinogeno in fibrina, mentre attiva il fattore VIII che si lega al IX
Ogni fase del processo è governata dagli **anticoagulanti**, attivati dai **procoagulanti** stessi (Blood Reviews 23-2009 Ajan)

..... l'emostasi è molto complicata

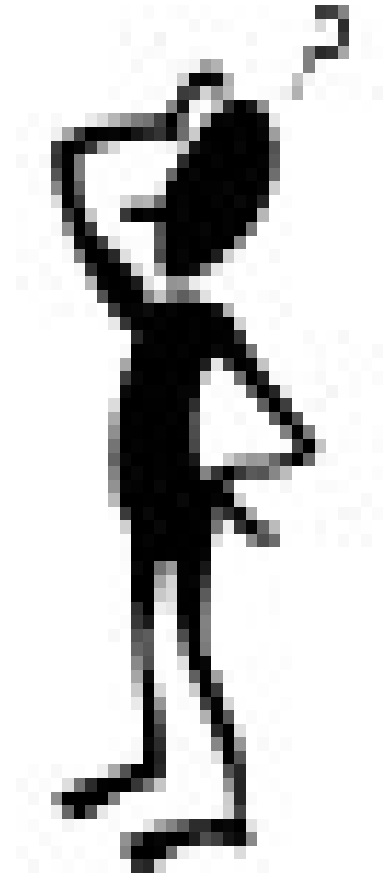
*Modelli matematici e sperimentali hanno dimostrato che **la coagulazione è un sistema con un equilibrio molto delicato**, nel quale alterazioni anche piccole e nel range di normalità, come modesti aumenti dei procoagulanti e/o modesti cali degli anticoagulanti possono causare importante generazione di trombina, e quindi innescare la trombosi: gli ormoni provocano alterazioni relativamente piccole, pur nei range considerati normali, che possono avere un impatto sul rischio di trombosi*

Per Morten Sandset- Thrombosis Research 2009

Malattie da Trombosi: di che cosa stiamo parlando?

Quale paziente è a rischio?

Rischio di cosa?



Da un estremo...

Uomo di 35aa ricoverato per “ictus”.

RMN: Trombosi seni venosi cerebrali.

Studio per Trombofilia: **Iperomocisteinemia di grado intermedio (50 micromoli/ml) in omozigote per MTHFR.**

Dimesso guarito con integrazione di Folati e Omocisteina normalizzata.

Rientra dopo un anno per recidiva, con Iperomocisteinemia.

Aveva interrotto i Folati su consiglio del farmacista...

... all'altro

Donna di 42aa ricoverata per “ictus” insorto durante una Terapia estroprogestinica (EP).

RMN: infarto “rosso” cerebrale in regione occipitale.

Ecocardio: pervietà del forame ovale.

Studio per Trombofilia: **Doppia Eterozigosi (Fatt.V + Fatt II)**

“Cardioembolismo o TVP primitiva seni venosi cerebrali?”

Dimessa guarita dopo ter. anticoagulante con proibizione di EP.

A 5 anni dalla dimissione è in buona salute con sola terapia Antiaggregante.

... e ancora...

Donna di 85 anni: in passato episodio di TVP gamba dx trattato con terapia eparinica per tre mesi.

Il curante fa eseguire periodicamente esami di routine + **D-Dimero**.

Recentemente quando il D-Dimero supera il doppio dei valori di riferimento (*) viene iniziato nuovo ciclo di terapia eparinica senza eseguire Ecodoppler.

(*): riferimento a quale tipologia di paziente..?



di che cosa stiamo parlando?

Nel sistema venoso

**Trombosi venosa profonda con o
senza EP: TEV**

Nel sistema arterioso

Stroke

Infarto

Aterotrombosi

Inappropriatezza nella Diagnosi delle Malattie Tromboemboliche

Uso del D-Dimero per diagnosticare TEV

Uso degli esami per lo studio della Trombofilia

**“Utilità” clinica dell'adozione di intervalli
di riferimento e livelli decisionali
di genere**



7.0 La differenza di rischio trombotico tra uomini e donne

Nella Medicina basata sull'evidenza (evidence-based medicine) solo recentemente è emersa la consapevolezza che uomini e donne differiscono anche dal punto di vista patofisiologico. Per quanto riguarda la trombosi già nel 1750, i medici notarono che alcune madri avevano una gamba gonfia durante il puerperio e pensarono fosse dovuta a ritenzione di latte nella gamba che solo in seguito fu riconosciuta come TVP. Nel 1856, Virchow non incluse il sesso nella triade come fattori che giocano un ruolo nell'insorgenza della malattia trombotica venosa, ma nel 2004 la pubblicazione di uno studio austriaco sul tromboembolismo venoso ha dimostrato che inspiegabilmente gli uomini avevano un rischio di 3,6 volte superiore rispetto alle donne. Da quel momento furono svolti studi più specifici.[17]

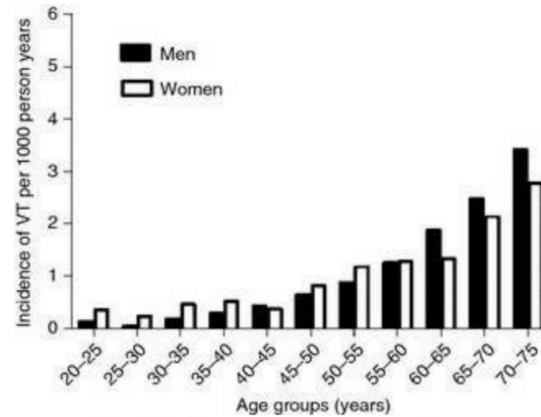


Fig. 9 Incidenza di TV in uomini e donne

La trombosi venosa si verifica in 1-2 persone ogni 1000 in ciascun anno. Nel complesso, l'incidenza del primo episodio di TV è simile per uomini e donne, tuttavia quando si analizzano le diverse fasce di età le differenze tra uomini e donne diventano evidenti. Dalla Fig.9 risulta che l'incidenza della prima TV è più elevata tra le donne in età fertile rispetto agli uomini della stessa fascia d'età. Al contrario, negli anni successivi, l'incidenza è più elevata tra gli uomini piuttosto che tra le donne.

**DD 2015:
28.289+119**

Si stima che solo
il 15-25% dei casi sospetti
di Malattia Tromboembolica
abbia realmente
tale patologia

ANNU REV MED. 2002; 53: 15
JAMA. 1990; 263: 2753

Diagnosi di TEP-TEV

Probabilità Pre-Test: score di WELLS
GENEVA

D.DIMERO

Indagine strumentale: Scintigrafia polmonare
TAC spirale



Milano, 15 - 16 Novembre 2016

Alterazioni congenite ed acquisite della coagulazione



Focus su:

Applicazione e limiti del D-Dimero

Quest'anno è stato scelto come Focus il D-dimero, un prodotto di degradazione del fibrinogeno che non solo è essenziale per la diagnosi del tromboembolismo venoso ma che possiede anche un importante valore predittivo primario e secondario di condizioni aterotrombotiche come l'infarto del miocardio e l'ictus cerebrale.

Pier Mannuccio Mannucci

D-DIMERO E TROMBOEMBOLIA VENOSA

- ❖ **Data l'elevata sensibilità e bassa specificità, il D-Dimero viene usato per il suo alto valore *predittivo negativo***
- ❖ **E' utile per escludere la presenza di trombosi quando il livello è al di sotto di un *cut-off determinato specificatamente***
- ❖ **Valori fortemente elevati non consentono di ritenere probabile la presenza di trombosi; semplicemente non consentono di escluderla e indicano di proseguire gli accertamenti**

IL D.DIMERO

metodo ad alta Sensibilità
alto Valore Predittivo Negativo
può essere impiegato come test di primo filtro
nella diagnosi di TEV-TEP

**se associato alla valutazione
della Probabilità Clinica**

**DETERMINAZIONE DEL DD INTEGRATA CON LA VALUTAZIONE
DELLA PROBABILITA' CLINICA E CONSEGUENTI ACCERTAMENTI**

Lennox et al., J Vasc Surg – 1999
Dryiski et al., J Vasc Surg – 2001
Kearon et al., Ann Intern Med – 2001
*Kraaijenhagen et al., Arch Intern Med -
2002*

Il Teorema di Bayes

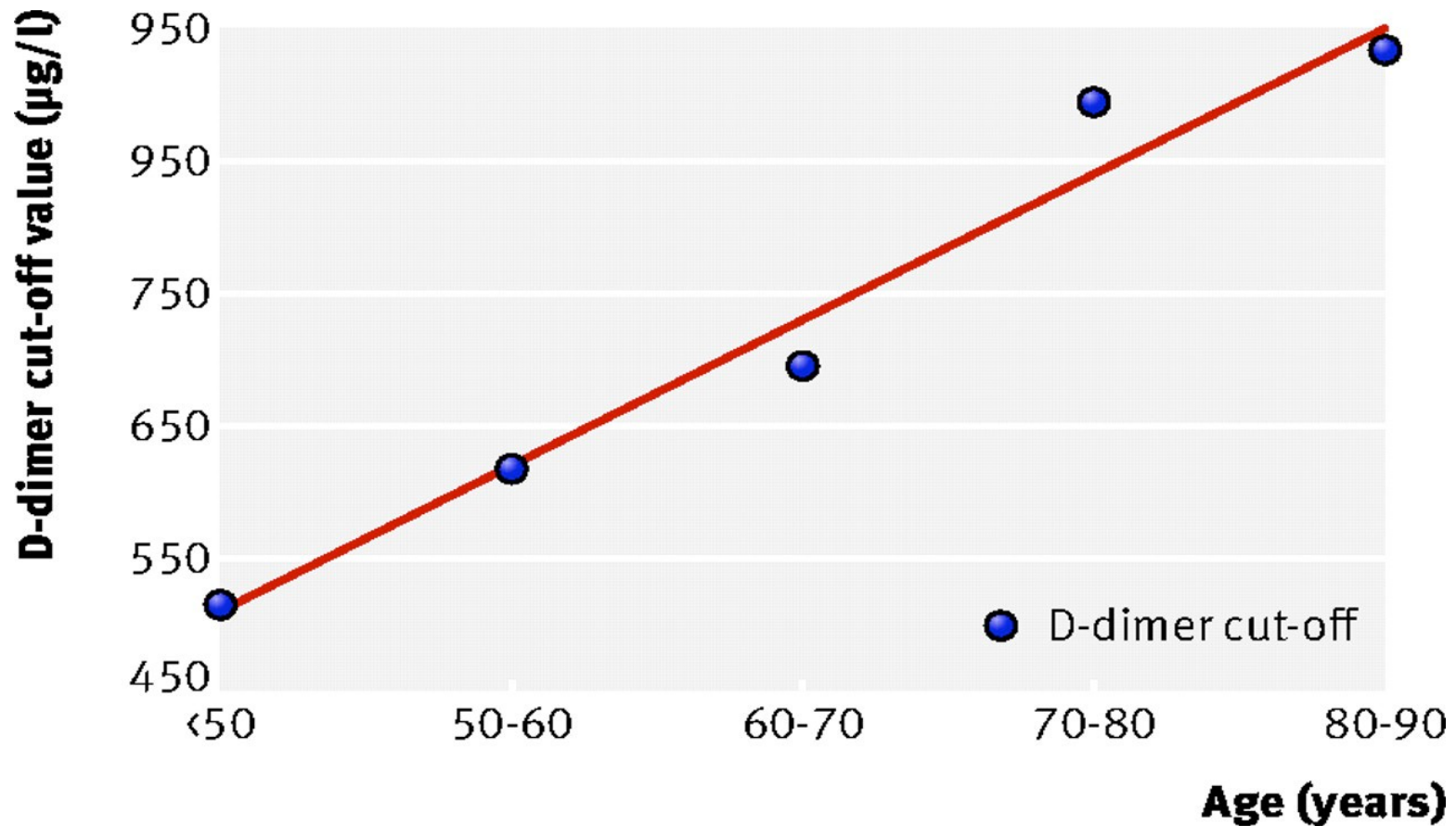
Misura la differenza tra la **Probabilità a Priori** di un evento **X** e la sua **Probabilità a Posteriori** In funzione di un evento **Y** ad esso correlabile.

Nel nostro ambito di interesse:

**il Contenuto di Informazione del Risultato di un Test
*varia***

con la Prevalenza di Malattia e quindi con le ***caratteristiche cliniche del soggetto*** da esaminare

Fig 1 Optimal cut-off values for D-dimer test for pulmonary embolism by age in patients with an unlikely clinical probability of pulmonary embolism (sensitivity set at 100%).



Douma R A et al. BMJ
2010;340:bmj.c1475

©2010 by British Medical Journal Publishing
Group

AGE-ADJUSTED D-DIMER CUTOFF LEVELS TO RULE OUT PULMONARY EMBOLISM: THE ADJUST-PE STUDY.

Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G.
JAMA 2014 Mar 19;311(11):1117-24.

3346 pazienti con sospetta embolia polmonare TEP confermata nel 19%
-Calcolo probabilità clinica mediante Geneva score semplificato o Wells score a 2 livelli + calcolo del d-dimero mediante utilizzo age-adjusted cut-off

NEI PZ > 75 ANNI l'impiego di un age-adjusted cutoff aumenta la proporzione di pz nei quali la ep poteva essere esclusa sulla base del solo ddimero passando dallo 6.4% al 29.7% senza un aumento di falsi negativi.

NEI PZ > 50 ANNI con bassa probabilità pre-test per ep, l'uso di cut-off di d-dimero aggiustato per età in confronto ad un valore soglia fisso di < 500 µg/l, era associato ad un analogo basso tasso di successivi eventi tromboembolici sintomatici a tre mesi e ad un aumento della percentuale di pazienti in cui la diagnosi poteva essere esclusa senza impiego di esami

Opinion Paper

Lippi, / Gianfranco Cervellin / Ivo Casagrande / Benedetto Morelli / Sophie Testa / Armando Tripodi

D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL

Use age-adjusted cutoffs in patients aged 50 years or older, as follows (age-adjusted cutoff, ng/L FEU)=(AGE, YEARS) 10*

BMJ

BMJ 2013;346:f2492 doi: 10.1136/bmj.f2492 (Published 3 May 2013)

Page 1 of 13

RESEARCH

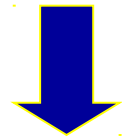
Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis

Conclusions The application of age adjusted cut-off values for D-dimer tests substantially increases specificity without modifying sensitivity, thereby improving the clinical utility of D-dimer testing in patients aged 50 or more with a non-high clinical probability.

...QUINDI L'UTILIZZO DI CUT-OFF AGGIUSTATO PER L'ETA' NELLA VALUTAZIONE DELLE TEV:

1- E' associato ad un incremento della specificità pur mantenendo una elevata sensibilità

2- incrementa il valore del test del DD nella esclusione della TEV nei pazienti anziani



- riduzione dell'uso di TAC "poco utili" in pazienti > 50 anni
 - aumento della radioprotezione dei pazienti
 - diminuzione del rischio di nefropatia da MDC
 - riduzione dei costi per indagini non necessarie

Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: analysis of results obtained in the **DULCIS** study

G. PALARETI*, C. LEGNANI†, B. COSMI†, E. ANTONUCCI‡, N. ERBA§, D. POLI‡, S. TESTA¶,
A. TOSETTO**, ON BEHALF OF THE DULCIS (D-DIMER-ULTRASONOGRAPHY IN COMBINATION ITALIAN
STUDY) INVESTIGATORS (SEE APPENDIX)

Introduction: D-dimer assay, generally evaluated according to cutoff points calibrated for VTE exclusion, is used to estimate the individual risk of recurrence after a first idiopathic event of venous thromboembolism (VTE).

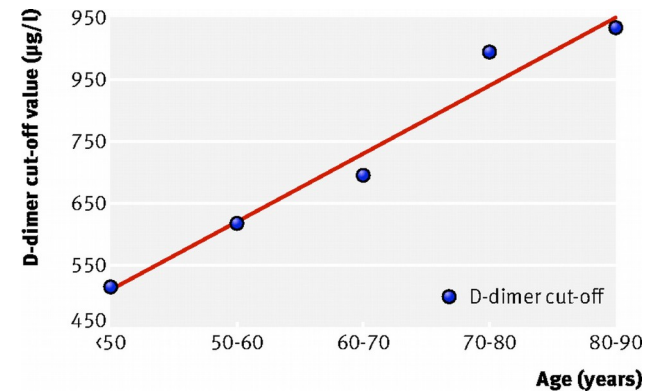
Methods: Commercial D-dimer assays, evaluated according to predetermined **cutoff levels for each assay, specific for age (lower in subjects <70 years) and gender (lower in males)**, were used in the recent DULCIS study. The present analysis compared the results obtained in the DULCIS with those that might have been had using the following different cutoff criteria: traditional cutoff for VTE exclusion, higher levels in subjects aged ≥ 60 years, or age multiplied by 10.

Results: In young subjects, the DULCIS low cutoff levels resulted in half the recurrent events that would have occurred using the other criteria. In elderly patients, the DULCIS results were similar to those calculated for the two age-adjusted criteria. The adoption of traditional VTE exclusion criteria would have led to positive results in the large majority of elderly subjects, without a significant reduction in the rate of recurrent event.

Conclusion: The results confirm the usefulness of the cutoff levels

Studio “Morgagni” – FCSA

Test per il D-dimero	Cut-off
Maschi ≤ 70 anni	
VIDAS D-dimer Exclusion (BioMerrieux)	490 ng/ml
Innovance D-DIMER (Siemens)	500 ng/ml
HemosIL D-dimer HS (Instrumentation Laboratory)	170 ng/ml
HemosIL D-dimer (Instrumentation Laboratory)	205 ng/ml
STA Liatest D-dimer (Roche Diagnostics)	340 ng/ml
Biopool AutoDimer (Commercializzato da DASIT)	90 ug/l
Femmine ≤ 70 anni	
VIDAS D-dimer Exclusion (BioMerrieux)	600 ng/ml
Innovance D-DIMER (Siemens)	550 ng/ml
HemosIL D-dimer HS (Instrumentation Laboratory)	215 ng/ml
HemosIL D-dimer (Instrumentation Laboratory)	225 ng/ml
STA Liatest D-dimer (Roche Diagnostics)	450 ng/ml
Biopool AutoDimer (Commercializzato da DASIT)	190 ug/l
Maschi > 70 anni	
VIDAS D-dimer Exclusion (BioMerrieux)	1050 ng/ml
Innovance D-DIMER (Siemens)	950 ng/ml
HemosIL D-dimer HS (Instrumentation Laboratory)	345 ng/ml
HemosIL D-dimer (Instrumentation Laboratory)	300 ng/ml
STA Liatest D-dimer (Roche Diagnostics)	700 ng/ml
Biopool AutoDimer (Commercializzato da DASIT)	111 ug/l
Femmine > 70 anni	
VIDAS D-dimer Exclusion (BioMerrieux)	1300 ng/ml
Innovance D-DIMER (Siemens)	1150 ng/ml
HemosIL D-dimer HS (Instrumentation Laboratory)	430 ng/ml
HemosIL D-dimer (Instrumentation Laboratory)	330 ng/ml
STA Liatest D-dimer (Roche Diagnostics)	1050 ng/ml
Biopool AutoDimer (Commercializzato da DASIT)	240 ug/l



Malattia Tromboembolica

L'anatomo patologo Rudolf Virchow nel 1856
enuncia la sua famosa triade:

Rudolf Virchow 1821-1902

- Rallentamento del flusso
- Lesione endoteliale
- Alterazioni della coagulazione

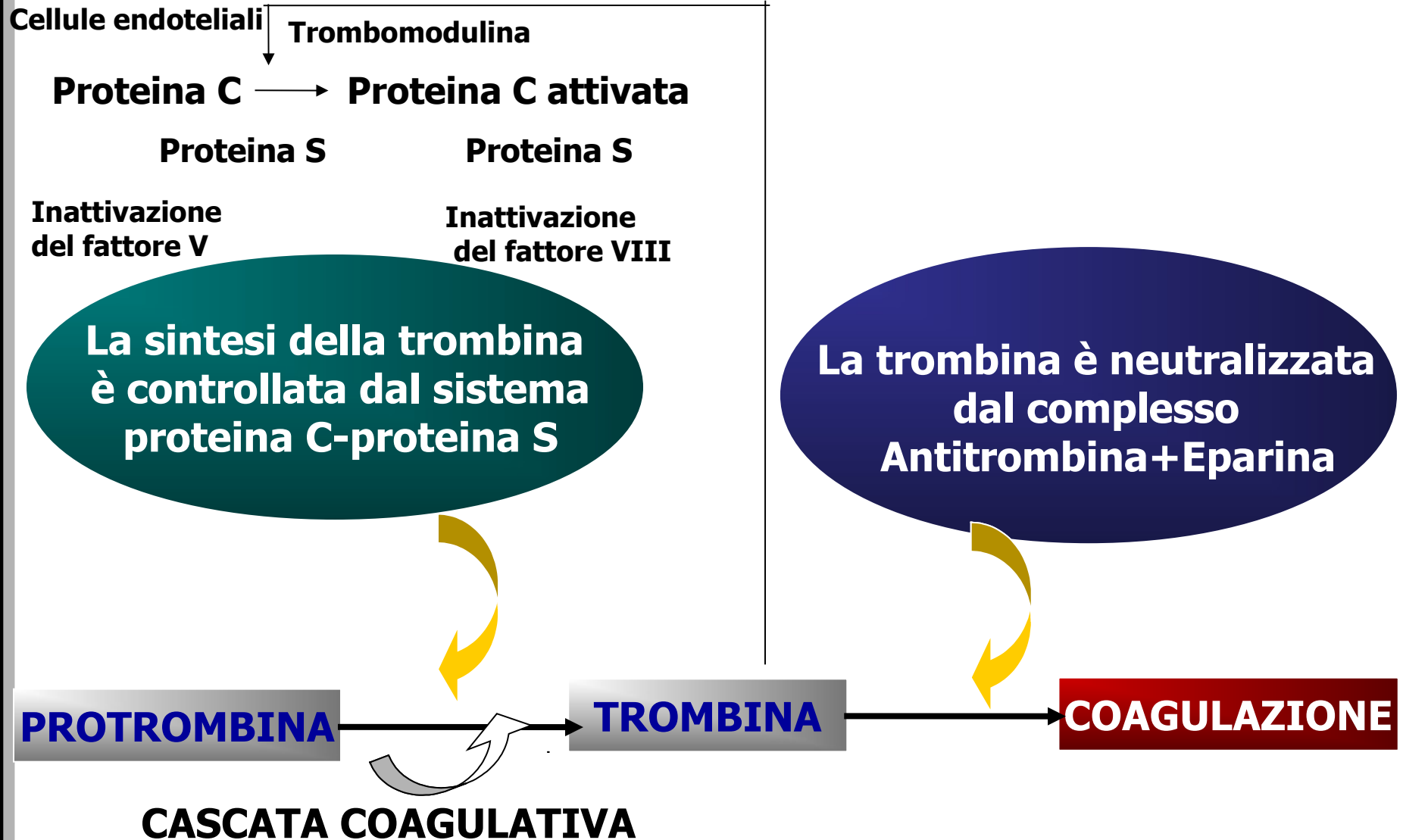
A portrait of Rudolf Virchow, a man with a full beard and mustache, wearing a dark suit and a white shirt with a dark bow tie. The portrait is set against a light, circular background.

*quest' ultima condizione rappresenta l'oggetto dello studio
della TROMBOFILIA*

Diagnostica della TROMBOFILIA

Per TROMBOFILIA si intende una condizione CONGENITA e/o ACQUISITA che predispone ad un aumentato rischio di **malattia tromboembolica venosa (TEV)** e, in alcune condizioni, anche di **trombosi arteriosa**.

NORMALE CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE



TROMBOFILIA EREDITARIA: MECCANISMI D'AZIONE

Fattore V Leiden,
Mutazione G20210A della Protrombina,
deficit della Proteina C e della Proteina S
RIDUCONO IL CONTROLLO
SULLA SINTESI DELLA TROMBINA

Il deficit di Antitrombina
determina la RIDUZIONE
DELLA NEUTRALIZZAZIONE
DELLA TROMBINA

PROTROMBINA

TROMBINA

TROMBOSI

CASCATA COAGULATIVA

Raccomandazioni per la ricerca delle alterazioni-trombofiliche

Il gruppo di lavoro, al momento di licenziare il documento, prende atto della recente pubblicazione delle Linee Guida Inglesi a cura del British Committee for Standards in Haematology (cfr. Baglin T et al. pre-published on-line on British Journal of Haematology doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08022).

Benchè fra le conclusioni dei due documenti sussistano alcune differenze, il loro obiettivo generale, consistente nell'evitare un ricorso indiscriminato all'esecuzione di test per la trombofilia ereditaria, è simile. Pertanto il Gruppo di lavoro ritiene di non dover modificare il proprio documento uniformandolo a quello inglese, in quanto lo ritiene maggiormente applicabile alla nostra realtà sanitaria.

QUALI TEST ESEGUIRE PER LO SCREENING DI TROMBOFILIA?



La valutazione del rischio Trombofilico

Trombofilie maggiori

Influenzano la gestione clinica del paziente
Identificano circa il 65% delle condizioni a rischio

- Deficit AT
- Deficit Proteina C
- Deficit Proteina S
- APCr (Fattore V Leiden)
- Lupus Anticoagulant
- Anticorpi Anticardiolipina
- Omocisteina
- Mutazione Fatt.II° (G20210A)

Trombofile minori

NON influenzano la gestione del paziente

- Aumento Fattore VIII°
- Aumento Fattore IX°
- Aumento Fattore XI°
- Iper (-dis)fibrinogenemie
- Aumento TAFI
- Deficit TFPI
- Deficit t-PA
- Aumento di PAI-1
- Deficit di Plasminogeno
- Deficit di Trombomodulina

TROMBOFILIA ESAMI per lo SCREENING di LABORATORIO

RACCOMANDAZIONI della S.I.S.E.T.XVIII° Congresso, Roma 3/10/2004

- 1) ANTITROMBINA
- 2) PROTEINA C
- 3) PROTEINA S
- 4) RESISTENZA PROTEINA C ATTIVATA
(se presente: ricerca del Fattore V° LEIDEN)
- 5) Ricerca Mutazione PROTROMBINA G20210A
- 6) OMOCISTEINA basale
- 7) LUPUS ANTICOAGULANT
- 8) ANTICORPI Anti-Cardiolipina e Anti-Beta2GP1

ATTENZIONE !!

- 1. E' SCONSIGLIATA la ricerca di MTHFR C677T con valori di OMOCISTEINA normali**
2. NON è INDICATA la ricerca di altri polimorfismi dei geni del Fattore V° e II°
3. E' considerata OPZIONALE la determinazione di: Fattori VIII°, IX, XI; OMOCISTEINA dopo carico; ricerca anticorpi anti-protrombina.

A CHI SI DEVE FARE LO SCREENING DI TROMBOFILIA?



Chi sottoporre allo screening:

(XVIII° Congresso S.I.S.E.T. – Roma, 3/10/2004)

Condizioni cliniche che suggeriscono una Trombofilia

(American College of Physician)

- Insorgenza < 50aa.
- Assenza di fattori di rischio.
- Familiarità.
- Recidiva.
- Atipia delle sedi.

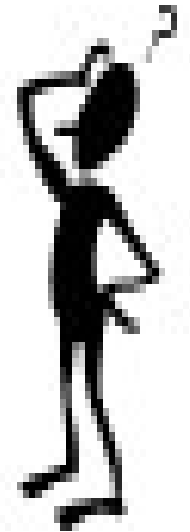
Soggetti con storia di TEV o TFS o patologia gravidica (1°)

Soggetti con storia di trombosi arteriosa (Omocisteina + LAC) (2°)

Familiari di I° grado di portatori di Trombofilia ereditaria (1° se sintomatici)

Donne asintomatiche con anamnesi familiare positiva per TEV o TFS ricorrenti, prima della prescrizione di terapia estroprogestinica o prima della prima gravidanza (1°)

QUANDO SI DEVE ESEGUIRE LO SCREENING DI TROMBOFILIA?



A distanza di almeno 3 mesi dall'evento trombotico acuto (venoso o arterioso)

Dopo definitiva o temporanea sospensione di trattamenti anticoagulanti (da almeno 30 giorni per l'anticoagulazione orale e da almeno 48 ore per il trattamento con eparina/derivati); l'indagine può invece essere eseguita in corso di terapia antiaggregante

Non durante OC o HTR

Non in gravidanza (se non indispensabile)

I test genetici possono tecnicamente essere eseguiti in ogni circostanza. Tuttavia si sconsiglia di eseguire screening parziali.

Perché....

Modificazioni associate a:

- Evento acuto
Riduzione ATIII, PC, PS, Omocys
Aumento FVIII
- Terapia eparinica
Riduzione ATIII, Interferenza dosaggio PS, LAC, APCR
- Anticoagulanti orali
Riduzione PC e PS, Interferenza test APCR
- Epatopatie
Riduzione ATIII, PC, PS, Interferenza test APCR
- Gravidanza
Riduzione PS, Omocys; Aumento PC Alterazione test APCR
- Estroprogestinici
Riduzione PS, Omocys
Alterazione test APCR

**COME VALUTARE i RISULTATI
dello SCREENING per
TROMBOFILIA?**



La valutazione del RISCHIO TROMBOEMBOLICO

	Prevalenza	Rischio
AT	0.02	5-20
Proteina C	0.2	6-10
Proteina S	0.2-1	2-10
APCr(FVeteroz)	2-15	3-8
APCr(FVomoz)	<1	50-80
F II eterozigote	2-6	2.5
F II omozigote	0.1	?
LAC/ACA	0.2(?)	1.5-5
Omocisteina	5-2.5	2.2 con >40% anni 5 morti

Incremento di rischio nei DIFETTI COMBINATI

	Rischio
Doppia eterozigosi	Ca 22
Iperomocisteinemia + eterozigosi	20-50

Appropriatezza....??

Ragazza di 14aa, sovrappeso, nessuna patologia, nonna materna poliabortiva con Ictus in VII decade.

- Omocisteina = 8,3 micromoli/ml
- MTHFR (C677T) = Eterozigote

Terapia: Acido Folico + controllo a 6 mesi.

Allo Stato dell'Arte, gli esami eseguiti NON rivelano condizione di Trombofilia: la Eterozigosi per MTHFR, con Omocisteina normale, NON riveste significato clinico.

Vista la Anamnesi Familiare può essere consigliabile completare il pannello degli esami per la Trombofilia prima di intraprendere condizioni di Rischio aggiuntivo: terapia con Estroprogestinici, Gravidanza.

Appropriatezza....??

Donna di 22aa; prolattinoma 17aa; 1 gravid. 20aa (*); An. neg. per Trombofilia.

- Antitrombina: **93%**
- Proteina C: non eseguita
- Proteina S: **57% (in gravidanza)**
- Resistenza alla Proteina C attivata: **2.6 (v.n > 2.2)**
- L.A.C.: **43''**
- Anticorpi AntiCardiolipina: IgG = **3.3** / IgM = **3.8**
- Omocisteina: **10.5**
- Mutazione Fattore II: **NORMALE**
- Mutazione Fattore V Leiden: **NORMALE**
- Mutazione MTHFR: **NORMALE (Omozigote A1298C)**

(*) Terapia: EBPM+Aspirinetta in terzo trimestre

In attesa del dosaggio della Proteina C, NON risultano condizioni di Trombofilia.

La Omozigosi per MTHFR (A1298C), con Omocisteina normale, NON riveste alcun significato clinico.

Il dosaggio della Proteina S eseguito in gravidanza risulta spesso fisiologicamente ridotto.

Per tanto appare inappropriata la terapia con EBPM e Aspirinetta eseguita nell'ultimo trimestre della precedente gravidanza.

Ripetere dosaggio Proteina S + Proteina C prima di assumere Estroprogestinici

Conclusioni

Per indurre un uso appropriato del D.Dimero i valori di riferimento nel referto dovrebbero specificare le soglie di probabile esclusione della TEV in funzione delle fasce di età.

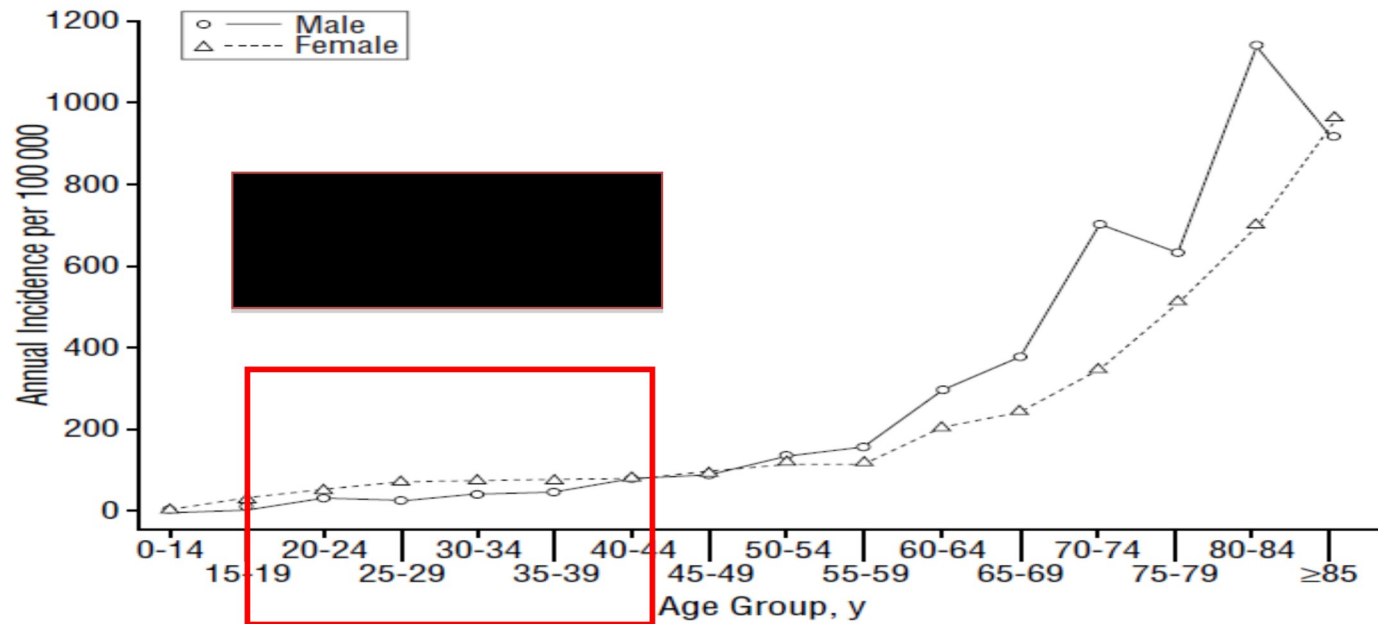
Per indurre un uso appropriato degli esami per la Trombofilia... le abbiamo provate tutte...

.... O no..???

2015 LAC
Laboratorio 1.689
FPC 558

2015 Omocisteina
Laboratorio 8.629

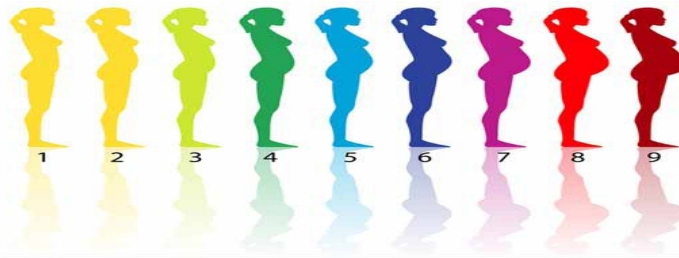
Annual incidence of VTE



Silverstein MD, et al. Arch Intern Med 1998;158:585-593



Gravidanza e Puerperio

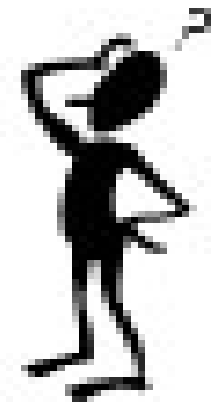


Le complicanze tromboemboliche sono una delle più comuni cause di mortalità e morbilità materna negli Stati Uniti e in Europa

Le trombofilie, congenite e acquisite, contribuiscono ai processi fisiopatologici che sono alla base di severe complicanze ostetriche

Quale paziente è a rischio?

Rischio di cosa?



Lettera Siset al Ministero della Salute

Alla C.A. del Sig. Ministro della Salute
Beatrice Lorenzin

Egregio Sig. Ministro,

le recenti morti materno-fetali avvenute nel nostro Paese hanno suscitato una reazione mediatica talvolta fuorviante e potenzialmente pericolosa per le donne stesse. Ad esempio, in un'intervista pubblicata ieri su la Repubblica i test di trombofilia ereditaria vengono definiti come "salvavita" se eseguiti alle donne in gravidanza ed il Ministero della Sanità viene definito inadempiente perché non paga tali test (molto costosi) di routine. Nonostante sia vero che **le complicanze ostetriche, inclusa la morte fetale, possano talvolta essere causate da alcune alterazioni del sangue che aumentano il rischio trombotico, non è altrettanto vero che i test di trombofilia ereditaria siano utili nel prevenirle. Né men che meno, il trovare uno di questi test positivi giustificherebbe un intervento con farmaci antitrombotici.** Come sostengono linee guida di società scientifiche nazionali e internazionali, la donna in gravidanza non deve diventare oggetto di esami e terapie che non sono basati sull'evidenza e non danno alcuna garanzia di migliorare l'andamento della gravidanza né di prevenire la morte fetale. Vi sono inoltre criteri clinici, che vanno considerati e che possono guidare la scelta di solo pochi test e solo in casi (rari) selezionati, ma anche questo non va considerato come un salvavita.

Ringraziando per l'attenzione che vorrà dedicare a queste note, Le invio cordiali saluti.

Dallapiccola B, et al. Genetic testing in Italy, year 2004. *Eur J Hum Genet* 2006;**14**:911-9

TROMBOFILIA DELLA GRAVIDANZA



**APC RESISTANCE
ACQUISITA**

IPERCOAGULABILITA'

i fattori della coagulazione:

Fibrinogeno, V, VII, VIII, IX, X, XII

gli inibitori naturali (proteina S)

**l'attivit  fibrinolitica per
aumento del PAI 1 e del PAI 2
(placentare)**

**Riduzione del tono
venoso
per effetto
estrogenico (precoce)**

**Stasi venosa
per compressione
dell'utero sulla
vena cava**

**RISCHIO DI TEV AUMENTA
DI 2-6 VOLTE IN GRAVIDANZA
E DI 20 VOLTE IN PUERPERIO**



*Mc Coll MD et al, 1997;
Toglia MR et al, 1996;
Lindqvist P et al, 1999;
Gherman RB et al, 1999*

Il rischio è aumentato in donne sopra i 35 anni ed in donne con obesità, alterazioni trombofiliche, pregresso TEV, e nel parto operativo

Eldor A. J Thromb Thrombolysis 2001 Sep;12(1):23-30.

... ma la donna in

La pre-eclampsia è l'unica patologia ostetrica per cui sia stata trovata un'associazione significativa con l'omozigosi per MTHFR C677T, ma sono state trovate anche correlazioni significative con APS, eterozigosi V Leiden e G20210A.

à a

La poliabortività del 1° trimestre è fortemente associata con APS

Il più alto rischio di abruptio placentae è presente nelle donne con eterozigosi per G20210A, seguito da eterozigosi V Leiden ed iperomocisteinemia

**PRE-ECLAMPSIA
ECLAMPSIA**

...
endouterina
abruptio pla
è portatrice
forma con
acquisita
trombofilia

...
omozigo
V Leiden
eterozigo
G20210A.

**ABORTO
RIPETUTO**

il deficit di Prot S è fattore di alto rischio per morte endouterina del III° trimestre

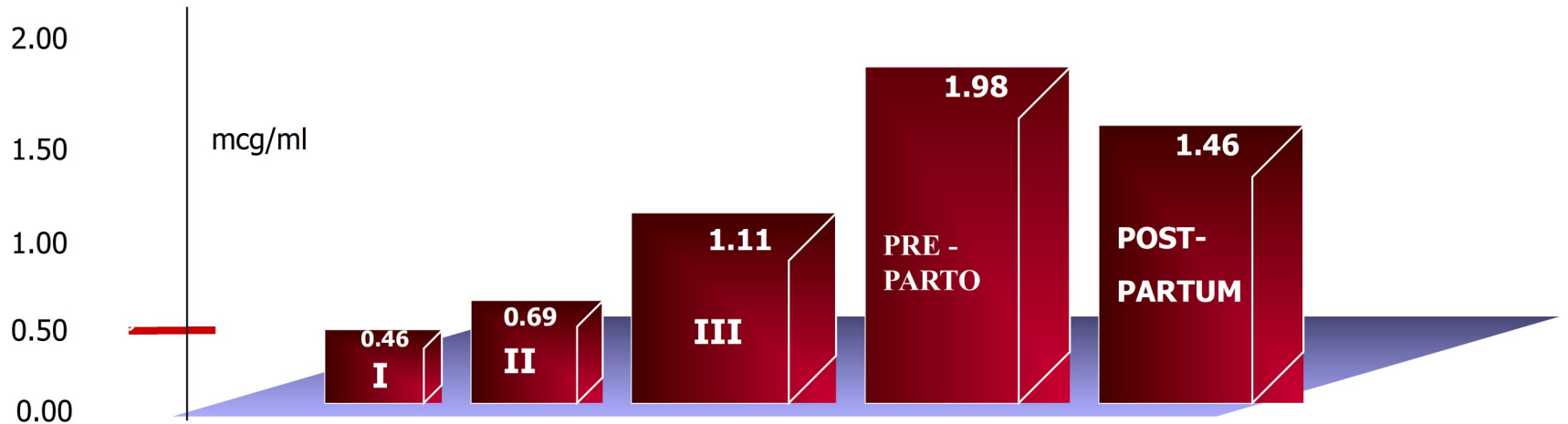
**RISCHI UTERO
PLACENTARE**

**RITARDO
DI CRESCITA
(IUGR)**

Problemi diagnostici

D-dimero in gravidanza: aumenta progressivamente con il progredire dell'età gestazionale;

aumenta ulteriormente nelle gravidanze complicate da travaglio prematuro, ipertensione gestazionale, distacco di placenta



Lo screening di trombofilia ...

non è indicato nelle donne asintomatiche senza storia familiare di TEV...

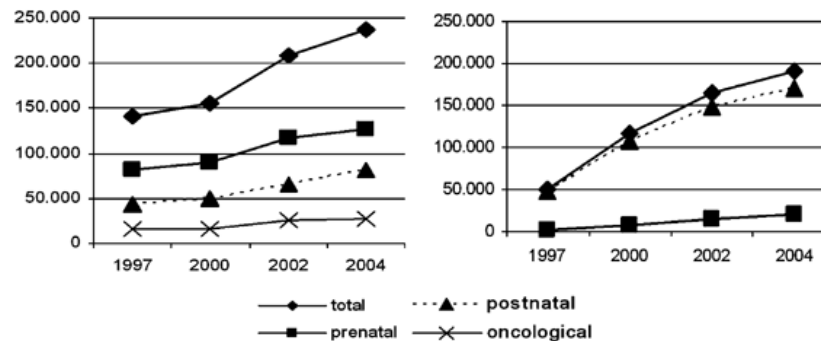
.....è indicato nelle donne

- asintomatiche con storia familiare di TEV
- con familiarità per trombofilia congenita
- con pregresso TEV
- con aborti ricorrenti
- con pregressa pre-eclampsia, HELLP, abruption placenta, IUGR

Test genetici per la trombofilia: quando sono appropriati

In questa survey della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU), si rilevava come i test biomolecolari fossero notevolmente aumentati (oltre 190.000) ed il 25% di essi fossero test per la ricerca di una trombofilia comune (Fattore V Leiden, Fattore IIA20210, ma anche C>T677 MTHFR, sic); solo il 16% viene consigliato nell'ambito di una consulenza genetica o specialistica. Nella stessa survey si rilevava come tra gli oltre 200 laboratori che svolgono test citogenetici o molecolari (uno ogni 200.000 abitanti!), solo il 40% avesse una certificazione ISO.

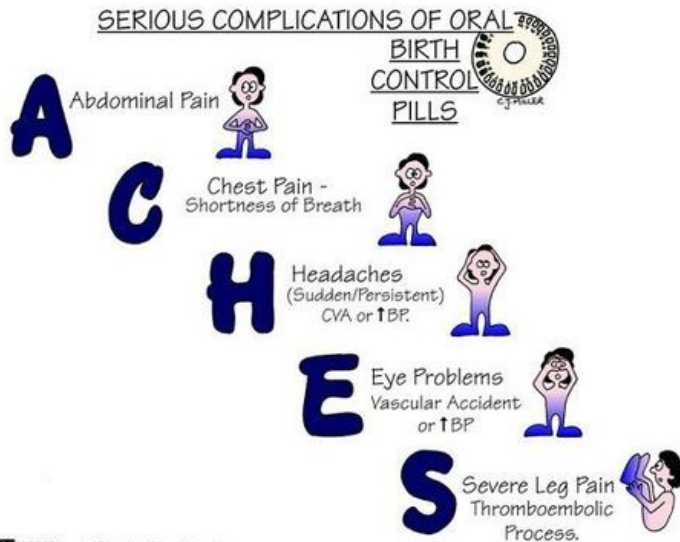
16%



Prenatal and postnatal cytogenetic (left) and molecular genetic tests in Italy in years 1997–2004.

.....i test per la trombofilia rientrano nel capitolo dei test di suscettibilità. Ciò vuol dire che la presenza della positività ad uno di essi si associa ad espressione fenotipica variabile e che la correlazione genotipo-fenotipo spesso non è possibile: la stessa mutazione, infatti, può essere associata a età d'esordio e gravità variabili, anche all'interno della stessa famiglia. Infine, altri fenomeni possono influenzare l'età d'esordio e la gravità clinica. È esperienza comune che solo all'interno di alcune famiglie con carrier per trombofilia, si manifesta la complicità tromboembolica o quella ostetrica. Va da sé, dunque, che non ha alcuna utilità, anzi, essere addirittura dannoso in termini psicologici, quali alterazione di stili di vita, o pratici come le questioni assicurative, sottoporre tutti a tali test.

Terapia estroprogestinica



©2007 Nursing Education Consultants, Inc.

TEV è un evento molto raro (attribuibili all'EP 1-2 casi anno ogni 10.000)

rischio di trombosi arteriosa (0,06-0.4 casi anno ogni 10.000)

conclusioni

- *L'emostasi è un sistema complesso nel quale variazioni nei singoli componenti, pur nel range della normalità, possono provocare uno stato di ipercoagulabilità che scatena un fenomeno di trombosi*
- *L'assetto ormonale peculiare nella donna particolarmente in alcune fasi della vita ha impatto sulla probabilità di trombosi*
- *Gli ormoni OC e HRT alterano l'emostasi*

significative nel rischio relativo tra uomini e donne. In aggiunta una differenza di genere nel rischio di recidiva di TV è stato riportato da numerosi studi di popolazione. Il rischio di ricorrenza di TV per gli uomini aumenta di circa il 10% per anno, mentre per le donne del 2,5%. Nessuno dei fattori di rischio genetici o acquisiti sembra contribuire a questa differenza.

Un'ipotesi, escludendo il rischio riproduttivo, potrebbe essere che mutazioni legate ai cromosomi sessuali o a geni che hanno effetto sesso-specifico potrebbero incidere su questa diversità.

	Male controls, N (%)	Female controls, N (%)	OR in men	OR in women	PAR men	PAR women
Genetic risk factors						
Factor V Leiden	123 (4)	133 (4)	3.7 (3.0–4.6)	3.1 (2.4–3.8)	10%	8%
Prothrombin G20210A	37 (2)	57 (2)	3.2 (2.2–4.8)	2.6 (1.9–3.5)	4%	3%
Blood group non-O	1227 (54)	1397 (54)	2.2 (1.9–2.5)	2.0 (1.8–2.3)	39%	35%
Acquired risk factors						
Plaster cast use*	11 (0.4)	23 (0.7)	14.5 (7.7–27.2)	7.4 (4.7–11.6)	5%	4%
Hospitalization*	68 (2)	108 (3)	8.6 (6.6–11.2)	6.7 (5.4–8.4)	13%	15%
Surgery*	92 (3)	91 (3)	6.4 (5.0–8.1)	6.8 (5.4–8.6)	14%	15%
Malignancy†	51 (2)	65 (2)	5.3 (3.9–7.3)	5.0 (3.8–6.6)	8%	8%
Trauma*	83 (3)	102 (3)	5.5 (4.2–7.1)	4.0 (3.2–5.0)	12%	8%
Thrombophilia						
Hyperhomocysteinemia‡	69 (5)	76 (5)	1.3 (0.9–1.8)	1.1 (0.8–1.6)	1.5%	0.5%
Other						
Height > 170 cm	4282 (91)	1865 (39)	1.4 (1.1–1.7)	1.2 (1.0–1.3)	27%	7%
Cardiovascular risk factors						
Normal weight (BMI 18.5–25 kg m ⁻²)	1648 (44)	1648 (54)	Reference	Reference		
Overweight/obesity (BMI > 25 kg m ⁻²)	1491 (56)	1384 (46)	1.5 (1.3–1.6)	1.8 (1.6–2.0)	22%	27%
Never smoking	885 (33)	1448 (46)	Reference	Reference		
Ever smoking	1813 (67)	1709 (54)	1.2 (1.0–1.3)	1.3 (1.2–1.4)	12%	14%

All odds ratios were adjusted for age. BMI denotes body mass index; OR, odds ratio; PAR, population-attributable risk. Data were missing for some participants in some subgroups. *Within 3 months before inclusion. †Diagnosed within 5 years before inclusion. ‡Within 2 months before inclusion. §Defined as a homocysteine level > 95th percentile (25.6 μmol L⁻¹ in men and > 21.6 μmol L⁻¹ in women).

Fig.10 Fattori di rischio della trombosi venosa in femmine e maschi nello studio MEGA

REVIEW ARTICLE

Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment

R. E. J. ROACH,* S. C. CANNEGIETER*† and W. M. LIJFERING*†

*Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center; and †Eindhoven Laboratory for Experimental Vascular Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

To cite this article: Roach REJ, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis