

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

DIFETTI EREDITARI TROMBOFILICI
(malattie afferenti al gruppo dei difetti ereditari della coagulazione)
Codice di esenzione RDG020

Definizione

I Difetti ereditari trombofilici sono condizioni afferenti al gruppo dei Difetti ereditari della coagulazione (codice di esenzione RDG020). Oltre al presente PDTA, ne è stato redatto uno specifico per i Difetti ereditari emorragici, afferenti al medesimo gruppo.

Trombofilia ereditaria

Per trombofilia ereditaria s'intende la presenza in un individuo di anomalie coagulatorie ereditarie che favoriscono l'insorgenza di eventi trombotici. I meccanismi patogenetici e i fattori di rischio (persistenti o transitori) implicati nell'insorgenza della malattia sono differenti a seconda che la trombosi sia venosa o arteriosa.

Trombosi venosa e trombofilia

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una patologia multifattoriale dovuta all'interazione di fattori genetici, ambientali e comportamentali (*Rosendaal FR et al., Hematology, 2005*) con un'incidenza pari a 1-3 eventi ogni 1.000 individui/anno. L'evento può essere "provocato" o "non provocato". Si definiscono non provocati gli eventi senza concause note, mentre si definiscono provocati gli eventi associati a fattori di rischio esterni che aumentano temporaneamente il rischio, quali traumi, interventi di chirurgia maggiore, presenza di cateteri venosi, immobilizzazioni prolungate, terapie farmacologiche (es. uso di estroprogestinici/terapia ormonale sostitutiva, chemioterapici). La concomitanza di uno o più fattori di rischio aumenta il rischio di TEV in maniera moltiplicativa.

Circa metà dei pazienti che presentano un primo episodio non provocato risulta portatore di un'anomalia coagulatoria, ereditaria o acquisita.

È definita come trombofilia ereditaria la presenza di una o più tra le seguenti anomalie:

- deficit delle proteine anticoagulanti naturali (antitrombina, proteina C, proteina S);
- presenza in forma eterozigote o omozigote delle mutazioni a carico del gene che codifica per il fattore V (mutazione G1691A, fattore V Leiden) e del fattore II (protrombina, mutazione PT G20210A) della coagulazione;
- disfibrinogenemia.

Tra i deficit ereditari si definiscono rari i difetti che riguardano la carenza delle proteine anticoagulanti naturali, lo stato omozigote delle mutazioni FV Leiden e PT G20210A e la disfibrinogenemia, come pure i difetti combinati.

Per quanto concerne i fattori di rischio ereditari, il riscontro di famiglie con elevata frequenza di eventi

trombotici venosi è riportato in letteratura (*Seligsohn U et al., N Engl J Med, 2001*). Il deficit, per essere definito eredo-familiare, deve essere confermato in almeno un familiare consanguineo. Nel 1965 è stato identificato il primo difetto ereditario causa di trombofilia, ovvero il deficit di antitrombina; negli anni '80 sono stati identificati i deficit di proteina C e di proteina S. Queste anomalie coagulatorie, a trasmissione autosomica dominante, si associano a un elevato rischio di TEV e la loro prevalenza nella popolazione generale è bassa (varia dallo 0,02% allo 0,05%).

Sono descritte in letteratura centinaia di mutazioni responsabili di questi difetti (*Rosendaal FR et al., J Thromb Haemost, 2009*), per questo motivo la diagnosi di deficit di antitrombina, proteina C o proteina S si basa su test di laboratorio funzionali eseguiti su plasma. Nell'ultimo decennio del secolo scorso sono state identificate due mutazioni puntiformi, una a carico del gene che codifica per il fattore V (mutazione G1691A, fattore V Leiden) e una a carico del gene che codifica per il fattore II della coagulazione (mutazione PT G20210A), entrambe associate, allo stato eterozigote, a un modesto aumento del rischio di TEV e con un'elevata prevalenza nella popolazione generale (2-5%).

Allo stato omozigote invece si associano a un rischio di TEV più elevato, paragonabile ai deficit delle proteine anticoagulanti naturali (*Stevens SM et al, J Thromb Thrombolysis, 2016*).

Un'altra anomalia coagulativa ereditaria rara è la disfibrinogenemia, che si associa a un aumento del rischio di trombosi sia venosa sia arteriosa.

In conclusione, le anomalie coagulatorie trombofiliche rare che si associano a un aumento del rischio di trombosi venosa sono i deficit delle proteine anticoagulanti antitrombina, proteina C e proteina S, lo stato omozigote delle mutazioni G1691A del fattore V e G20210A del fattore II, la disfibrinogenemia, e la combinazione di una o più di queste anomalie. Non è appropriata la ricerca dei polimorfismi a carico del gene che codifica per l'enzima metilen-tetra-idrofolato-reduttasi (MTHFR), coinvolto nelle vie metaboliche dell'omocisteina.

Trombosi arteriosa e trombofilia

La trombosi arteriosa (infarto miocardico e ictus ischemico) costituisce la prima causa di morte nei Paesi industrializzati. Mentre è dimostrato che la presenza degli anticorpi antifosfolipidi (trombofilia acquisita) si associa anche a trombosi arteriosa, la ricerca delle anomalie coagulatorie genetiche fattore V Leiden e mutazione G20210A della protrombina in questo setting ha fornito risultati contraddittori (*Ginsburg D, Hematology, 2005*) nonostante numerosi studi abbiano dimostrato l'esistenza di una componente genetica correlata al rischio di trombosi arteriosa (*Chiasakul T et al., J Am Heart Assoc., 2019*).

L'esecuzione di uno screening di trombofilia (vedi paragrafo successivo) può essere comunque suggerito nei pazienti con trombosi arteriosa in età giovanile (età <50 anni) e in assenza di altri fattori di rischio cardiovascolare noti (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, fumo etc). Lo screening di trombofilia è indicato, in particolare, nei pazienti con ictus ischemico paradossale in presenza di forame ovale pervio.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

Non vi sono elementi clinici che facciano supporre la presenza in un individuo di anomalie trombofiliche rare che predispongano alla trombosi venosa (e, in parte, arteriosa) e la familiarità in parenti di 1° grado.

È infatti l'evento trombotico o la familiarità che suggeriscono la ricerca di eventuali alterazioni trombofiliche, in particolare nei casi di:

- insorgenza dell'evento trombotico in età giovanile (età <50 anni),

- trombosi non provocata (in assenza di fattori di rischio ambientali transitori),
- trombosi recidivanti,
- trombosi in sedi non usuali (seni venosi cerebrali, circolo splancnico),
- familiarità positiva per trombosi in parenti di 1° grado,
- necrosi cutanea indotta da antagonisti della vitamina K (AVK),
- purpura fulminans neonatalis.

Si deve sospettare una trombofilia ereditaria dopo avere escluso (se appropriato):

- malattie neoplastiche,
- malattie autoimmuni (es, anticorpi antifosfolipidi),
- malattie infiammatorie intestinali,
- altre trombofilie acquisite.

In particolare nel neonato con trombosi può essere valutata l'esecuzione dello screening di trombofilia indipendentemente dalle circostanze presenti all'evento (considerare di prelevare i genitori invece del neonato).

Il paziente con trombosi esegue le indagini diagnostiche (strumentali e di laboratorio) appropriate in base alla sede dell'evento, tra cui:

- ecografia a compressione (CUS) degli arti inferiori
- ecodoppler arti inferiori, superiori, vasi del collo, vasi splancnici
- angiometografia computerizzata (angioTC)
- risonanza magnetica nucleare (RMN)
- scintigrafia polmonare perfusionale
- angiografia
- flebografia

oltre a quelle atte a escludere concause che possono averne favorito lo sviluppo.

Il paziente esegue quindi lo screening di trombofilia, ovvero lo studio delle anomalie coagulatorie ereditarie, presso un Presidio della Rete regionale.

Una volta riscontrato e confermato il difetto nel paziente (= probando), la ricerca dello stesso difetto viene estesa ai familiari consanguinei di 1° grado, onde attuare un'adeguata profilassi primaria nei portatori. Lo screening dei familiari non si applica abitualmente ai bambini, che vengono testati a partire dall'età adolescenziale.

Essendo comuni nella popolazione ed essendo possibile la coesistenza di più di un difetto ereditario trombofilico, le mutazioni G1691A del fattore V e G20210A del fattore II (protrombina) vengono di solito eseguite non solo nei familiari dei probandi dell'una o dell'altra anomalia, ma anche nei familiari di probandi con deficit di antitrombina, proteina C o proteina S.

Ai familiari consanguinei dei pazienti con diagnosi di difetto ereditario trombofilico raro (vedi sopra), per eseguire gli esami diagnostici si applica il codice di esenzione R99. Tale codice non si applica ai familiari consanguinei di pazienti in cui sia stata diagnosticata un'anomalia trombofilica non inclusa tra i difetti rari. Ai portatori di anomalie coagulatorie rare verrà rilasciata la certificazione ai fini di esenzione per "Difetti ereditari della coagulazione" (codice RDG020), secondo le normative regionali e nazionali.

Criteria diagnostici

Criteria di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

Hanno diritto all'esenzione RDG020 i pazienti nei quali sia riscontrata la presenza di un'anomalia trombofilica rara: carenza delle proteine anticoagulanti naturali (antitrombina, proteina C, proteina S), lo stato omozigote delle mutazioni G1691A del fattore V della coagulazione (fattore V Leiden) e G20210A del fattore II, la disfibrinogenemia e i difetti combinati (associazione di più di una delle precedenti anomalie).

Non hanno diritto all'esenzione per i "Difetti ereditari della coagulazione" (codice RDG020) i pazienti portatori di anomalie trombofiliche non definite rare.

ELEMENTI CLINICI

Non applicabile.

DATI LABORATORISTICI

A differenza delle malattie emorragiche, non esistono test globali della coagulazione che evidenzino alterazioni trombofiliche. E' quindi necessario procedere alla ricerca delle singole alterazioni (difetti di antitrombina, proteina C, proteina S, disfibrinogenemia, fattore V Leiden, mutazione G20210A della protrombina).

Per escludere condizioni interferenti o confondenti, è necessario eseguire preliminarmente il tempo di protrombina (PT) e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e in alcune situazioni il tempo di trombina (TT).

La diagnosi di difetto ereditario trombofilico raro (deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per il fattore V Leiden, omozigosi per la mutazione G20210A della protrombina, disfibrinogenemia o anomalie combinate) comprende test funzionali, immunologici e genetici con metodi di laboratorio riportati in Appendice I.

Si raccomanda sempre di utilizzare un profilo per screening trombofilico in quanto:

- 1) comprende tutti i test per l'identificazione delle alterazioni trombofiliche accertate,
- 2) può essere aggiornato in base alle evidenze della letteratura,
- 3) evita la richiesta di test non appropriati o test non necessari.

In generale i test per trombofilia non devono essere eseguiti nelle seguenti condizioni:

- nella fase acuta dell'evento tromboembolico (è preferibile attendere almeno un mese dall'evento salvo casi particolari),
- durante la terapia eparinica,
- durante la terapia con AVK,
- durante la terapia con farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC),
- in gravidanza e nel puerperio,
- in terapia estroprogestinica (preferibile attendere almeno un mese dalla sospensione),
- durante malattie intercorrenti acute che possano influenzare il risultato,
- in tutte le condizioni associate ad aumento delle proteine della fase acuta (chirurgia, malattie infiammatorie).

Se indispensabile, i test genetici sono sempre eseguibili, ma in genere non sono consigliabili screening parziali.

Quando è indicato eseguire i test di trombofilia:

- dopo 3 mesi dall'evento trombotico venoso/arterioso,
- dopo almeno 48 ore dalla sospensione di eparina e derivati,
- dopo almeno 15 giorni dalla sospensione della terapia con AVK,
- dopo almeno 5-7 giorni dalla sospensione dei DOAC, specificando sempre il tipo di farmaco,
- dopo almeno 2 mesi dal parto,
- dopo almeno 1 mese dalla sospensione di una terapia estro-progestinica.

In caso di positività si raccomanda di ripetere il dosaggio di antitrombina (AT), proteina C (PC), proteina S (PS) su un campione di plasma indipendente.

In generale, si raccomanda l'esecuzione dello screening per trombofilia presso Laboratori di Coagulazione specialistici, meglio se integrati con l'attività di Presidi della Rete regionale per le malattie rare.

ELEMENTI STRUMENTALI

Non applicabile.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

I test genetici si possono eseguire in qualsiasi momento.

Nel caso di positività si consiglia:

- approfondimento diagnostico presso un Presidio di Rete (Centro Emostasi e Trombosi) per identificare il sottotipo di deficit (mediante determinazione antigenica, analisi molecolare, altro)
- counseling appropriato per il paziente e i suoi familiari, da applicarsi in conformità con la normativa per le malattie genetiche
- ricerca del deficit nei familiari consanguinei

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: ***"L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara"***.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Non applicabile.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Non hanno diritto all'esenzione RDG020 i pazienti portatori di anomalie trombofiliche non definite rare.

L'Allegato 7 al DPCM 12.01.2017 esclude esplicitamente: "...soggetti asintomatici eterozigoti per la sola mutazione G1691A del gene del fattore V Leiden; soggetti asintomatici eterozigoti per la sola mutazione G20210A del gene della protrombina; soggetti omozigoti per la mutazione C677T del gene MTHFR".

Criteri terapeutici

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: **Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici.***

TERAPIE MEDICHE

I pazienti, ovvero coloro che hanno già sviluppato un evento trombotico (es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare) richiedono una terapia anticoagulante per un periodo definito o prolungato secondo la persistenza o meno di fattori di rischio concomitanti, del tipo di anomalia coagulatoria riscontrata, del numero e tipo degli eventi pregressi.

La terapia anticoagulante ha la finalità di prevenire le recidive di trombosi, il cui rischio è particolarmente elevato nei primi tre mesi successivi all'evento (rischio circa 10-40%); tale rischio si riduce nel tempo senza mai scomparire del tutto, mantenendosi elevato in alcune categorie di pazienti con fattori di rischio persistenti.

I portatori di anomalie ereditarie trombofiliche che non hanno mai avuto trombosi, invece, hanno indicazione a eseguire una profilassi antitrombotica in quelle situazioni definite a elevato rischio trombotico, quali interventi chirurgici, fratture agli arti inferiori, traumi, periodi di immobilizzazione prolungata, allettamenti, puerperio, indipendentemente dall'età; per quanto riguarda gravidanza e utilizzo di estroprogestinici, la valutazione è in base al tipo di difetto presente e si consiglia un counseling presso i Presidi della Rete (Centri Emostasi e Trombosi) (Stevens SM, J Thromb Thrombolysis., 2016).

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
PROFILASSI FARMACOLOGICA DELLA TROMBOSI VENOSA			
Eparina calcica	5000 U ogni 8 o 12 ore sc	Tutte le condizioni a rischio di trombosi §	Fine del rischio #
Eparina a basso peso molecolare	Secondo scheda tecnica *	Tutte le condizioni a rischio di trombosi §	Fine del rischio #
Fondaparinux	2.5 mg/die sc 1.5 mg/die sc	Tutte le condizioni a rischio di trombosi §	Fine del rischio #
AVK (warfarin, acenocumarolo)	Sec INR: range 1.5-2.5 o 2.0-3.0, in base a indicazione medica per os	Tutte le condizioni a rischio di trombosi §	Fine del rischio #
Dabigatran etexilato	110 mg x 2/die per os 75 mg x2/die per os	Chirurgia ortopedica di sostituzione elettiva di anca e di ginocchio negli adulti	Fine del rischio #
Rivaroxaban	10 mg/die per os	Chirurgia ortopedica di sostituzione elettiva di anca e di ginocchio negli adulti	Fine del rischio #
Apixaban	2.5 mg/die per os	Chirurgia ortopedica di sostituzione elettiva di anca e di ginocchio negli adulti	Fine del rischio #
TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA TROMBOSI VENOSA			
Eparina sodica	Secondo aPTT (range 1.5-2.5) ev	Diagnosi di TEV - uso ospedaliero	Embricare appena possibile terapia anticoagulante orale (dopo almeno 5 gironi di eparina); se AVK, sospendere eparina quando INR in range terapeutico per 2 giorni consecutivi
Eparina calcica	Ogni 8 ore sc usando dose per mantenere aPTT tra 1.5 e 2.5	Diagnosi di TEV	Embricare appena possibile terapia anticoagulante orale (dopo almeno 5 gironi di eparina); se AVK, sospendere eparina quando INR in range terapeutico per almeno 2 giorni consecutivi
Eparina a basso peso molecolare	Secondo scheda tecnica* sc	Diagnosi di TEV	Embricare appena possibile terapia anticoagulante orale (dopo almeno 5 giorni di terapia); se AVK, sospendere eparina quando INR in range terapeutico per 2 giorni consecutivi

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Fondaparinux	5, 7.5, o 10 mg/die sc in base al peso corporeo (vedi scheda tecnica)	Diagnosi di TEV	Embricare appena possibile terapia anticoagulante orale (dopo almeno 5 giorni di eparina); se AVK, sospendere eparina quando INR in range terapeutico per 2 giorni consecutivi
Antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo)	Secondo INR (range 2-3 o 2.5-3.5 in base alla patologia) per os	Diagnosi di TEV	La terapia va continuata per almeno 3 mesi. Da proseguire per 6-12 mesi o per un periodo maggiore in base alla persistenza di fattori di rischio, numero e tipo degli eventi pregressi, trombofilia.
Dabigatran etexilato	Dopo almeno 5 giorni di terapia con Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux, poi introdurre dabigatran 150 mg ogni 12 ore; 110 mg ogni 12 ore in situazioni particolari (vedi scheda tecnica), per os	Diagnosi di TEV; si veda scheda tecnica per le controindicazioni; necessario Piano Terapeutico AIFA	La terapia va continuata per almeno 3 mesi. Da proseguire per 6-12 mesi o per un periodo maggiore in base alla persistenza di fattori di rischio, numero e tipo degli eventi pregressi, trombofilia.
Rivaroxaban	15 mg x2/die per os per tre settimane, quindi 20 mg/die. Valutare il passaggio a 10 mg/die dopo almeno 6 mesi di terapia (vedi scheda tecnica)	Diagnosi di TEV; si veda scheda tecnica per le controindicazioni; necessario Piano Terapeutico AIFA	La terapia va continuata per almeno 3 mesi. Da proseguire per 6-12 mesi o per un periodo maggiore in base alla persistenza di fattori di rischio, numero e tipo degli eventi pregressi, trombofilia.
Apixaban	10 mg die per os ogni 12 ore per 7 gg, quindi 5 mg ogni 12 ore. Valutare il passaggio a 2.5 mg die dopo almeno 6 mesi di terapia (vedi scheda tecnica)	Diagnosi di TEV; si veda scheda tecnica per le controindicazioni; necessario Piano Terapeutico AIFA	La terapia va continuata per almeno 3 mesi. Da proseguire per 6-12 mesi o per un periodo maggiore in base alla persistenza di fattori di rischio, numero e tipo degli eventi pregressi, trombofilia.
Edoxaban	Dopo almeno 5 giorni di terapia con Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux, introdurre edoxaban 60 mg/die (dose ridotta a 30 mg/die in alcuni pazienti, secondo scheda tecnica) per os	Diagnosi di TEV; si veda scheda tecnica per le controindicazioni; necessario Piano Terapeutico AIFA	La terapia va continuata per almeno 3 mesi. Da proseguire per 6-12 mesi o per un periodo maggiore in base alla persistenza di fattori di rischio, numero e tipo degli eventi pregressi, trombofilia.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
CONCENTRATI DELLE PROTEINE ANTICOAGULANTI NATURALI			
Concentrato di antitrombina	Da stabilire per ogni singolo caso sulla base dei livelli plasmatici di antitrombina (ev, uso ospedaliero) Indicazione e monitoraggio specialistico	Diagnosi TEV – situazioni particolarmente gravi in carenti di AT	Fino a miglioramento
Concentrato di proteina C	Da stabilire per ogni singolo caso sulla base dei livelli plasmatici di proteina C (ev, uso ospedaliero) Indicazione e monitoraggio specialistico	Diagnosi TEV – situazioni particolarmente gravi in carenti di PC	Fino a miglioramento

§ Sono condizioni a rischio che richiedono profilassi antitrombotica: fratture e traumi minori (es. distorsione), chirurgia maggiore, artroscopia, condizioni mediche di acuzie (broncopneumopatia cronica ostruttiva - BPCO riacutizzata, scompenso cardiaco, sepsi), immobilizzazione > 72 ore.

In caso di chirurgia la profilassi deve essere iniziata a partire da 12 ore dopo la fine dell'intervento.

Gravidanza e puerperio: sono situazioni particolari che richiedono counseling specialistico adeguato.

per "fine del rischio" si intendono periodi variabili, ad esempio: nella chirurgia maggiore e ortopedica, specie in presenza di neoplasia, la durata della profilassi è di solito estesa a 40 giorni dopo l'intervento; nelle altre situazioni descritte, il periodo di rischio finisce con la ripresa della mobilità, la fine del puerperio, della malattia acuta ecc.

* la dose di eparina a basso peso molecolare varia secondo il tipo di eparina impiegata, come da scheda tecnica di ciascuna preparazione.

NOTE

1. Le eparine a basso peso molecolare e il fondaparinux sono eliminati prevalentemente per via renale; si consiglia di eseguire i test di funzione renale prima di iniziare la terapia anticoagulante e durante il monitoraggio, soprattutto nei pazienti più fragili. Nei pazienti fragili e nelle donne in gravidanza è consigliabile la misura dell'eparinemia, attraverso il dosaggio dell'attività anti-Xa.

Dosaggio di profilassi = 0.2-0.5 UI/ml; dosaggio terapeutico=0.5-1.2 UI/mL.

Si raccomanda il controllo della conta piastrinica dopo 7-10 giorni di trattamento, al fine di evidenziare tempestivamente eventuali rari casi di piastrinopenia da eparina di tipo II (Heparin Induced Thrombocytopenia type II, HIT-II).

2. Gli AVK e l'eparina non frazionata sono eliminati prevalentemente per via epatica. Per le eparine l'antidoto disponibile è il solfato di protamina. Per gli AVK l'antidoto è la vitamina K.

Per ottenere una rapida normalizzazione dell'effetto anticoagulante nei casi di emorragia maggiore o nella chirurgia d'emergenza si raccomanda l'utilizzo di concentrati del complesso protrombinico a 3 o 4 fattori.

3. DOAC: dabigatran ha un'eliminazione prevalentemente renale, rivaroxaban e apixaban prevalentemente

epatica, edoxaban mista. Valutare le interferenze farmacologiche in base alla scheda tecnica. NON usare in gravidanza. NON usare nei portatori di protesi valvolari meccaniche. NON usare in presenza di triplice positività per gli anticorpi antifosfolipidi (LAC + ACA + antib2gp1). Da usare con cautela nei pazienti con trombosi in sedi atipiche.

Per dabigatran è disponibile un antidoto specifico (idarucizumab); poiché per i DOAC ad azione anti-Xa non esiste ad oggi in commercio alcun antidoto specifico, sono indicati i concentrati del complesso protrombinico, preferibilmente a 4 fattori, o gli antifibrinolitici a seconda della gravità del sanguinamento.

4. L'uso di eparine, sia in dosi di profilassi, che in dosi terapeutiche, può associarsi a HIT II, una complicanza rara ma grave, caratterizzata da piastrinopenia associata allo sviluppo di eventi trombotici arteriosi e venosi. E' pertanto raccomandato il monitoraggio della conta piastrinica, particolarmente nelle prime due settimane dall'inizio della terapia, e successivamente mensilmente.

Nel sospetto di HIT II (criterio delle 4 T; Greinacher A, N Engl J Med, 2015)) si raccomanda di riferire il paziente urgentemente ai Presidi della Rete (Centri Emostasi e Trombosi). Per quanto riguarda la popolazione pediatrica (età < 18 anni), gli unici farmaci anticoagulanti utilizzabili in indicazione secondo scheda tecnica sono le eparine a basso peso molecolare, alla posologia prevista in base al peso corporeo, e gli AVK. L'utilizzo del fondaparinux e dei DOAC non è ad oggi licenziato in questa popolazione di pazienti.

Ogni ospedale deve dotarsi di linee guida interne per la profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso, condivise con tutti gli specialisti. È auspicabile che siano disponibili protocolli di gestione dei pazienti anticoagulanti in caso di complicanze emorragiche/ tromboemboliche, preparazione agli interventi chirurgici o alle manovre invasive in urgenza e in elezione.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

Esistono delle condizioni in cui la profilassi farmacologica non è indicata (es. recente sanguinamento grave, piastrinopenia grave, emorragia cerebrale, recente chirurgia maggiore) in cui può essere indicata una profilassi meccanica (calze elasto-compressive a compressione graduata).

L'utilizzo delle calze elastiche è indicato anche nei pazienti in profilassi ad alto rischio (multipli fattori di rischio per trombosi). Le calze devono essere terapeutiche, a compressione graduata, in classe di compressione 1 o 2, a gambaleto o a collant.

INTERVENTI CHIRURGICI

Non applicabile.

PIANO RIABILITATIVO

<i>Tipo di intervento</i>	<i>Indicazioni</i>
Fisioterapico	Nel caso di esiti (per es. dopo ictus ischemico o trombosi venosa cerebrale)
Logopedico	Nel caso di esiti (per es. dopo ictus ischemico o trombosi venosa cerebrale)
Psicologico	Eventuali problematiche legate all'esito dello screening di trombofilia; in caso di complicanze ostetriche; in caso di gravi reliquati

Aspetti assistenziali

Prevedere provvedimenti Legge 104/1992 (qualora appropriati).

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta il documento:

"Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara"

"Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari"

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Esame/Procedura	Indicazioni
ESAMI DI LABORATORIO: PT-INR PTT Attività anti-Xa (dosaggio eparinemia) Attività anti-Xa (dosaggio apixaban, rivaroxaban, edoxaban) Attività anti-IIa (dosaggio dabigatran) D-Dimero	Effettuare il/i test appropriati per: - monitorare l'efficacia delle terapie - in caso di sospetto di recidiva - in caso di sospensione/ripresa della terapia
Emocromo, test di funzionalità epatica e renale	Nei pazienti in terapia con DOAC ogni 6 mesi in presenza di normale funzionalità epatica e renale basale, più frequentemente in caso di alterazioni, di pazienti fragili e negli anziani
ESAMI STRUMENTALI:	
Ecografia a compressione (CUS) degli arti inferiori Ecodoppler venoso agli arti inferiori, superiori, vasi del collo, vasi splancnici AngioTC torace Scintigrafia polmonare perfusoria (e, se necessario, ventilatoria)	In previsione della sospensione della terapia anti-coagulante Nel sospetto di recidiva
Ecocardiogramma con monitoraggio pressioni arteriose polmonari (PAP) per embolia polmonare	Annualmente, se PAP aumentata alla diagnosi
TC addome con mezzo di contrasto/ecodoppler per trombosi vasi venosi splancnici	In previsione della sospensione della terapia anti-coagulante. Nel sospetto di recidiva
Esofagogastroduodenoscopia	In presenza di segni clinici e/o di laboratorio e/o strumentali di ipertensione portale
TC, RMN, angio-RMN o angiografia cerebrale per trombosi dei seni cerebrali	In previsione della sospensione della terapia anti-coagulante orale Nel sospetto di recidiva

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Specialisti dei Presidi della Rete e della Federazione dei centri per la diagnosi delle trombosi e per la sorveglianza delle terapie anticoagulanti (FCSA), indipendentemente dalle specializzazioni.

Visita specialistica

Ematologo/internista

Indicazioni

Rivalutazione clinica e indicazione terapeutica per trombosi venosa o arteriosa (tutti i distretti).
Esecuzione ecodoppler venoso.
A 3 mesi, 6 mesi, 1 anno dall'evento e poi annualmente fino a completa ricanalizzazione, in caso di sospetta recidiva e in previsione di sospensione della terapia anticoagulante.

Angiologo/chirurgo vascolare

Esecuzione ecodoppler venoso.
A 3 mesi, 6 mesi, 1 anno dall'evento e poi annualmente fino a completa ricanalizzazione, in caso di sospetta recidiva e in previsione di sospensione della terapia anticoagulante.

Pneumologo/cardiologo

Embolia polmonare, in base alla gravità dell'ipertensione polmonare.
Esecuzione/controllo di ecocardiogramma. Valutazioni periodiche sulla base del quadro clinico e della sua evoluzione.

Neurologo

Trombosi dei seni venosi cerebrali o stroke.
A 3-6 mesi dall'evento e in caso di peggioramento clinico.

Epatologo/gastroenterologo

Trombosi splancnica.
A 3-6 mesi dall'evento e poi annualmente, in base al rischio di ipertensione portale.

Note sulla transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta

Definire i criteri e le modalità per strutturare e migliorare progressivamente il processo di transizione dal Presidio di Cura pediatrico al Presidio di Cura per adulti.

Ciascun Presidio adotterà dei percorsi interni che definiscano i criteri e le modalità della transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta.

Profilo assistenziale in corso di gravidanza

Nella normale pratica clinica, la presenza di anomalie trombofiliche rare (carenza delle proteine anticoagulanti naturali, lo stato omozigote delle mutazioni FV Leiden e PT G20210A e la disfibrinogenemia, come pure i difetti combinati) pone indicazione ad impostare una profilassi antitrombotica con una eparina a basso peso molecolare durante tutta la gravidanza ed il puerperio (6 settimane dopo il parto) (*Martinelli I et al., Thromb Haemost, 2001; Martinelli I et al., J Thromb Haemost, 2008*).

La presenza di anomalie trombofiliche non incluse tra quelle rare pone indicazione ad una profilassi antitrombotica nel solo puerperio (*De Stefano V et al., J Thromb Haemost, 2013; Lussana F et al., Thromb Res, 2009*).

Le ultime linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) suggeriscono che una profilassi antitrombotica con una eparina a basso peso molecolare per tutta la gravidanza e il puerperio debba essere attuata in donne omozigoti per la mutazione FV Leiden o PT G20210A solo in presenza di una storia familiare positiva per tromboembolismo venoso. In presenza di qualunque altra anomalia trombofilica associata a una storia familiare positiva per tromboembolismo venoso, è suggerita la profilassi antitrombotica solo durante il puerperio (*Bates S et al., Chest, 2012*).

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base

Anamnesi familiare e personale
Sede dell'evento trombotico
Presenza di fattori di rischio permanenti o transitori

Dati legati al singolo controllo clinico

Valutazione dell'insorgenza di complicanze emorragiche in corso di trattamento anti-coagulante
Farmacovigilanza
Valutazione della persistenza di fattori di rischio che condizionano un'indicazione alla prosecuzione della terapia anticoagulante
Dosaggi farmacologici, laddove indicati

INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

Risoluzione completa del pregresso evento trombotico.
Persistenza del trombo residuo.
Recidiva trombotica venosa.
Sindrome post-trombotica.
Ipertensione polmonare secondaria.

DETERMINAZIONE FATTORI PER LA DIAGNOSI DI DIFETTO EREDITARIO TROMBOFILICO

VARIABILE	METODO DI MISURAZIONE CONSIGLIATO
Protrombina G20210A	Test genetico
Fattore V Leiden	Test genetico
Fibrinogeno	Funzionale e immunologico (se PT, PTT, TT alterati)
Proteina S	Funzionale, totale e libera immunologica (per tipizzazione del difetto)*
Proteina C	Funzionale e immunologica (per tipizzazione del difetto)*
Antitrombina	Funzionale e immunologica (per tipizzazione del difetto)

* E' preferibile utilizzare il metodo coagulante.

Bibliografia essenziale

Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, et al.

Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019 Oct;8(19):e012877.

Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al.

Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):154-64.

Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015;373:1883-4.

De Stefano V, Grandone E, Martinelli I.

Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. Comment on the 2012 ACCP Guidelines.

J Thromb Haemost 2013;11:1779-81.

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2 Suppl): e691S–e736S.

Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloia E, D'Angelo A, De Stefano V, et al.

Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST).

Thromb Res 2009; 124:e19-e25.

Rosendaal FR, Reitsma PH.

Genetics of venous thrombosis.

J Thromb Haemost 2009; 7(Suppl 1):301-4.

Martinelli I, Battaglioli T, De Stefano V, Tormene D, Valdrè L, Grandone E, et al., on behalf of GIT (Gruppo Italiano Trombofilia).

The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and Prothrombin G20210A.

J Thromb Haemost 2008;6:494-8.

Rosendaal FR.

Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior.

Hematology 2005; 1-12.

Ginsburg D.

Genetic risk factors for arterial thrombosis and inflammation.

Hematology 2005; 442-4.

Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM.

Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia.

Thromb Haemost 2001;86:800-803.

Seligsohn U, Lubetsky A.
Genetic Susceptibility to venous thrombosis.
N Engl J Med 2001; 344: 1222-31.

Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET).
Linee Guida "Screening dei pazienti con sospetto difetto emorragico congenito".
Available from: <http://www.siset.org/linee-guida/linee-guida-siset>.

Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

03-2018

06-2020

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento
"Composizione del gruppo di lavoro"

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it

Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

DIFETTI EREDITARI TROMBOFILICI - codice esenzione RDG020

A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia

Data prima edizione dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

03-2018

06-2020

<http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107>

Stampato il: 15/12/2020



**Regione
Lombardia**

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001, n. 279*