

COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

CID

Prof. Gian Matteo Rigolin

CID: Definizione

- La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è una sindrome clinico-laboratoristica, invariabilmente secondaria, che si verifica a seguito di numerosi ed eterogenei stati patologici, unificati dalla caratteristica di causare un'incontrollata generazione intravascolare di trombina.

Eziopatogenesi

Principali condizioni cliniche associate a CID

CID ACUTA E SUBACUTA

Infezioni

- Sepsi da batteri Gram-negativi
- Sepsi da batteri Gram-positivi capsulati
- Virus (per es., varicella)

Complicanze ostetriche

- *Abruptio placentae*
- Embolismo di liquido amniotico
- Sepsi
- Aborto provocato e aborto settico
- Rottura dell'utero
- Mole idatiforme

Neoplasie ematologiche

- Leucemie acute, in particolare leucosi acuta promielocitica
- Linfomi avanzati con leucemizzazione

Danni tissutali estesi

- Ustioni
- Ipertermia
- Traumi cerebrali e traumi da schiacciamento
- Rabdomiolisi

CID CRONICA

Neoplasie solide metastatizzate

Complicanze ostetriche

- Ritenzione di feto morto
- Tossiemia gravidica

Coagulazione intravascolare localizzata

- Aneurisma aortico
- Emangiomi (sindrome di Kasabach-Merritt)

Malattie epatiche

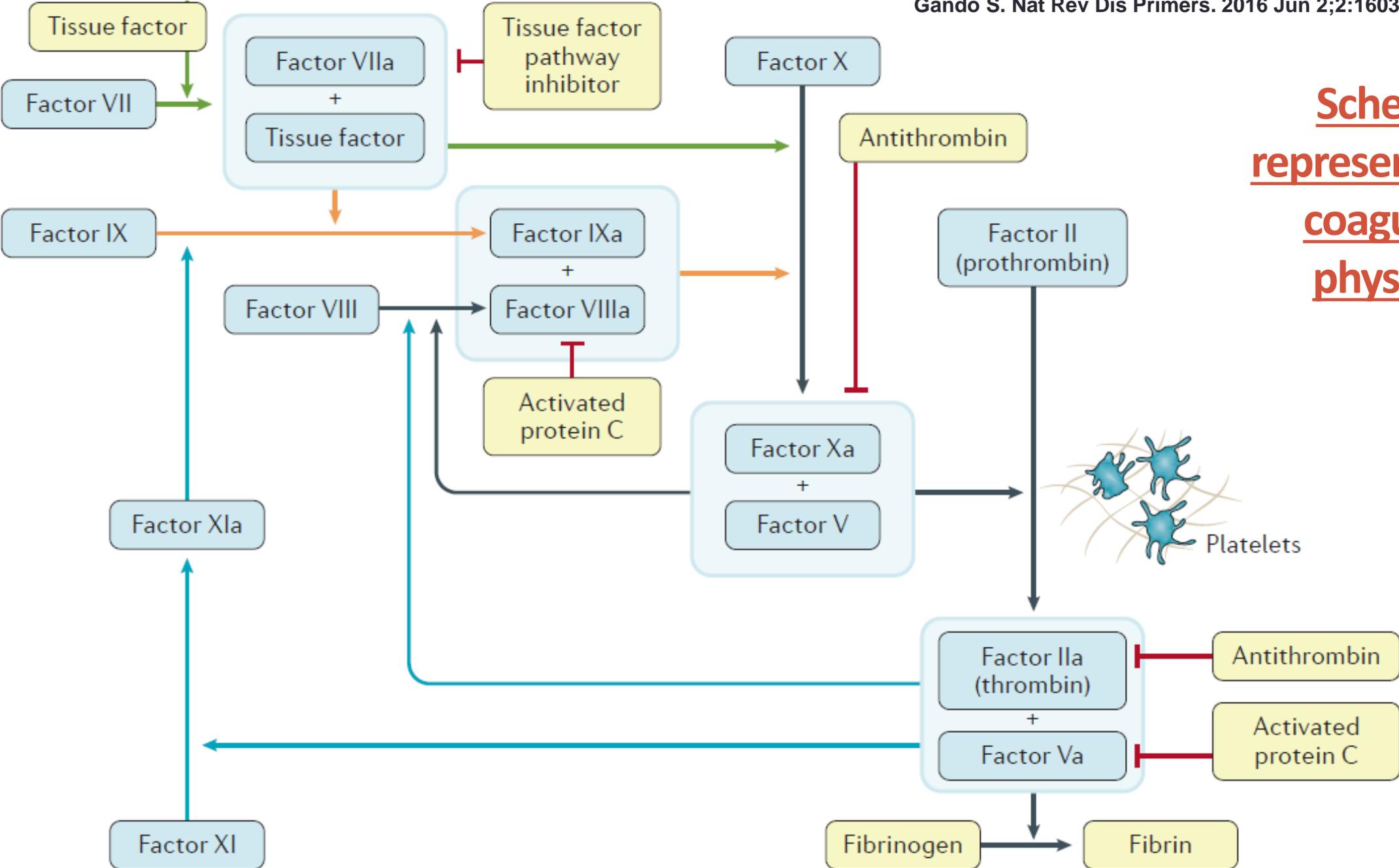
- Shunt di Le Veen
 - Epatite fulminante
-

eziopatogenesi

- L'evento primario che scatena la CID consiste **nell'esposizione del sangue circolante a una eccessiva disponibilità di fattore tissutale.**
- Questo può avvenire essenzialmente
 1. attraverso **un danno meccanico ai tessuti** con esposizione del fattore tissutale (per es., traumi cerebrali, abruptio placentae, ustioni)
 2. per **patologica liberazione in circolo** del fattore tissutale o di altre sostanze in grado di attivare la coagulazione (neoplasie, leucosi acute).

eziopatogenesi

**All'esposizione del sangue circolante a una
eccessiva disponibilità di fattore tissutale spesso
si aggiunge un danno all'endotelio tale da privarlo
della sua naturale atrombogenicità**

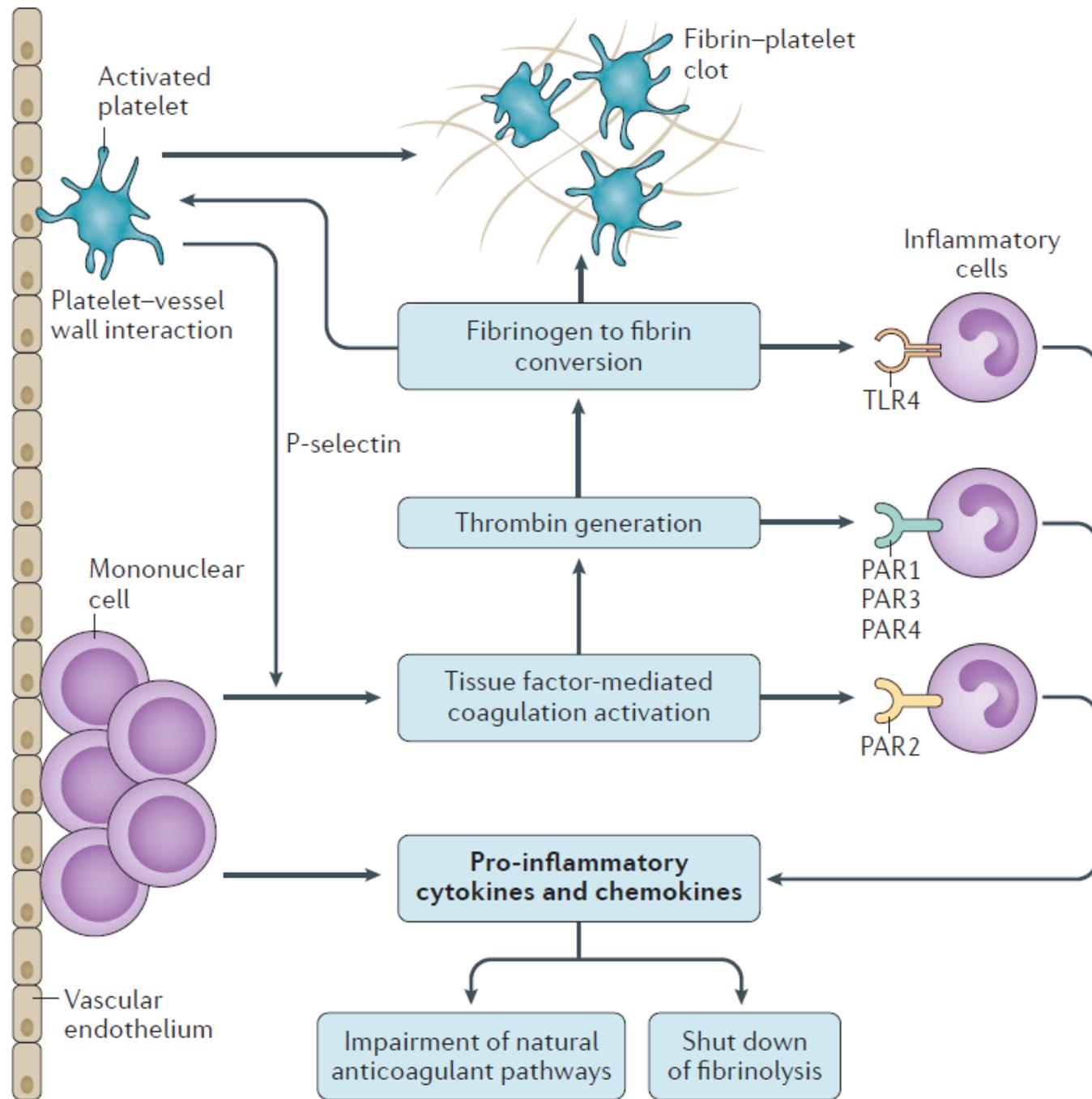


Schematic representation of coagulation physiology

eziopatogenesi

- Quasi sempre a questi fattori patogenetici si aggiunge **una reazione infiammatoria generalizzata** legata
 - alla patologia di base (infezioni, traumi, shock)
 - innescata e favorita dall'attivazione stessa del sistema emostatico (tumori, leucemia acuta promielocitica, abruptio placentae)
- con liberazione di proteasi endocellulari e produzione di citochine quali IL-1, IL-6 e TNF- α .

Interaction of inflammation and coagulation in DIC.



eziopatogenesi

- **L'incontrollata generazione di trombina provoca**
 - un eccessivo consumo dei suoi substrati (FV e FVIII)
 - la trasformazione del fibrinogeno in fibrina.
- La trombina si lega ai recettori dell'endotelio provocando
 - il rilascio dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA)
 - l'attivazione delle piastrine causandone l'aggregazione.

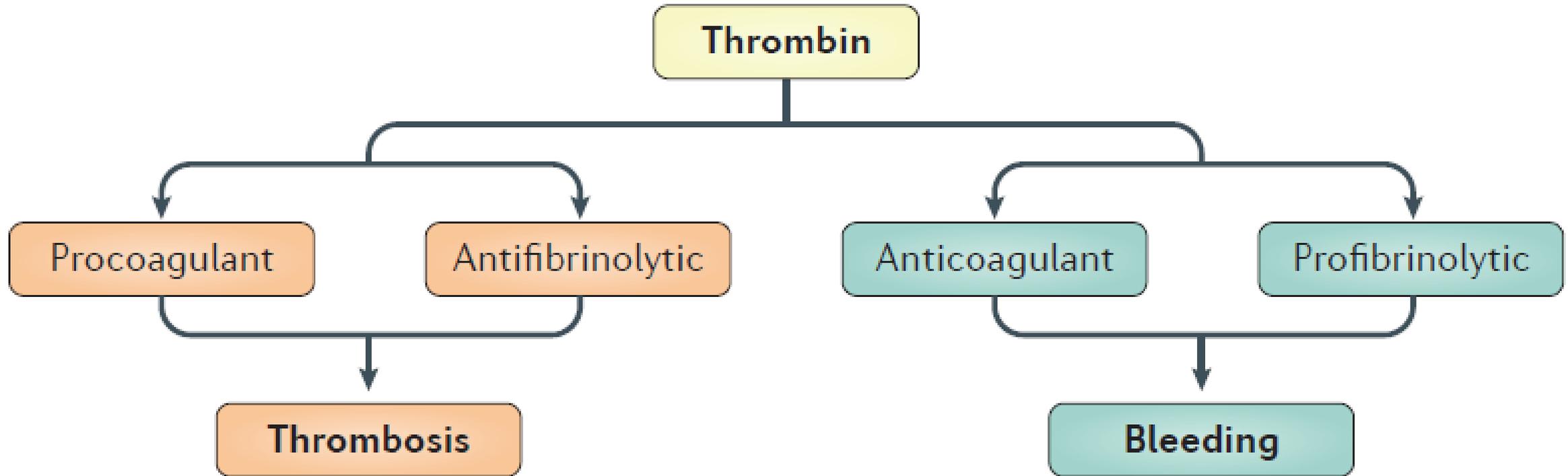
eziopatogenesi

- Si assiste infine a una **deposizione di fibrina nei piccoli vasi** con intrappolamento delle piastrine, con aggravamento della **piastrinopenia**.
- In presenza di monomeri di fibrina e di t-PA il **plasminogeno viene convertito in plasmina**.
- Si sviluppa pertanto una **fibrinolisi secondaria**, peraltro talora insufficiente a prevenire l'occorrenza di fenomeni trombotici nelle arteriole o nei vasi arteriosi di piccolo o medio calibro.

eziopatogenesi

- **Dall'azione prevalente della trombina o della plasmina, dettata a sua volta dalla patologia di base, deriva il quadro clinico prevalentemente trombotico o emorragico.**

Diverse and opposing effects of thrombin.



eziopatogenesi

- le **emorragie** dominano il quadro clinico quando
 - alla massiva generazione di trombina si accompagna un **massivo consumo dei fattori emostatici e delle piastrine** con concomitante imponente attivazione del **processo fibrinolitico**,
- In questo caso, talora, la CID è denominata anche **coagulopatia da consumo** o **sindrome da defibrinazione.**

eziopatogenesi

- Soprattutto nei casi **subacuti** può prevalere l'azione trombinica non sufficientemente contrastata dalla fibrinolisi secondaria con conseguenti **fenomeni trombotici**.
- **L'occlusione dei piccoli e medi vasi arteriosi**, invariabilmente presente al riscontro autoptico, si accompagna a manifestazioni cliniche **di ischemia o necrosi degli organi parenchimali** (rene, cervello, ghiandole surrenali).

eziopatogenesi

- Frequenti risultano anche **i quadri misti trombotico-emorragici.**
- In altri casi l'attivazione della coagulazione documentabile soltanto con test sofisticati conduce a un quadro di **ipercoagulabilità** (neoplasie) che si può appalesare con l'occorrenza di **trombosi venose profonde ed embolia polmonare.**

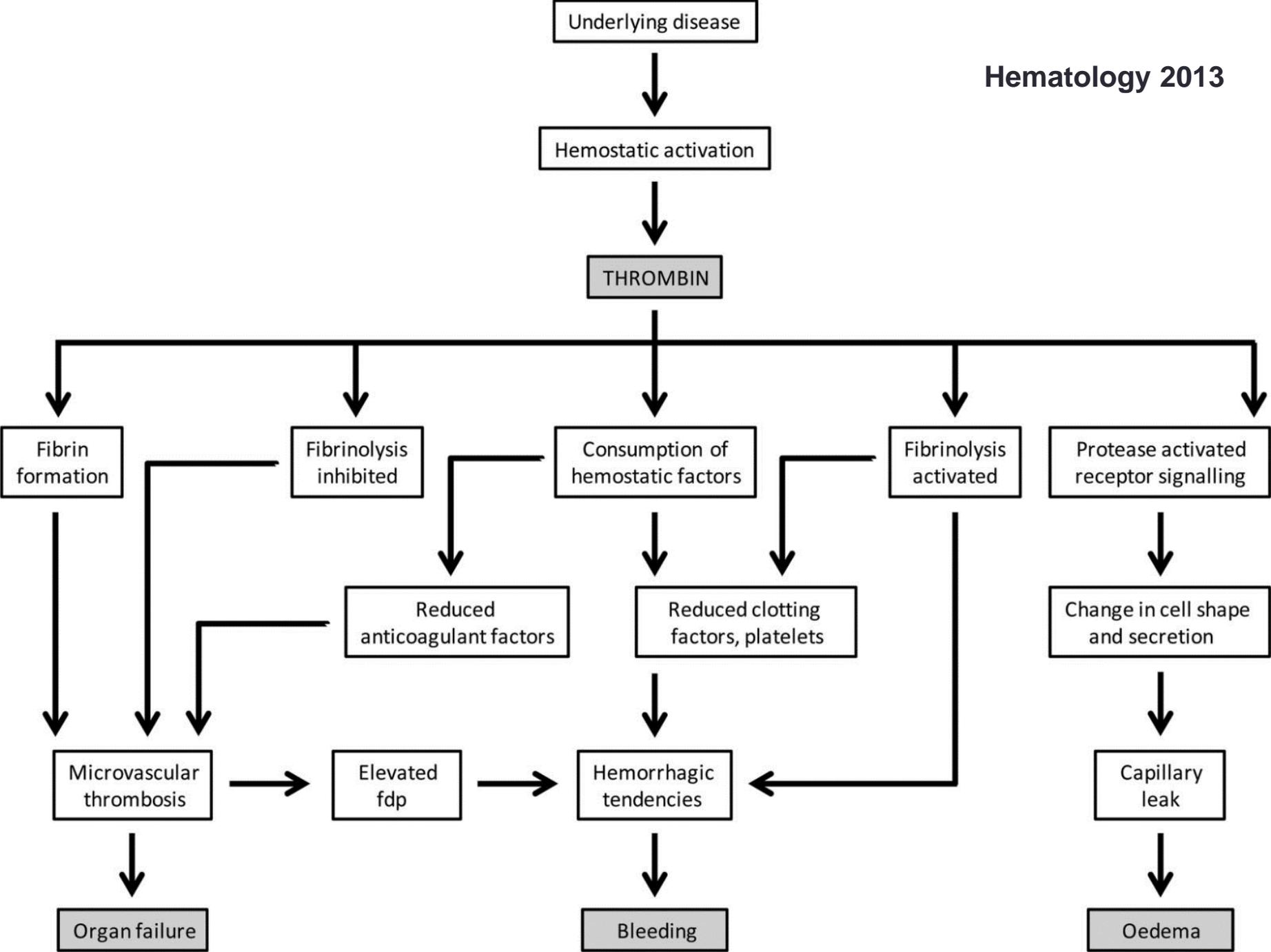


Table 1. Clinical conditions most frequently associated with DIC

Condition	Examples	Impact of precipitating condition
Severe infectious diseases	Gram-positive or -negative organisms, malaria, hemorrhagic fevers	Thrombosis may contribute to organ failure (eg acute kidney failure) ^{14,18}
Malignancy	Solid tumors (eg, adenocarcinomas) Acute promyelocytic leukemia or monocytic leukemia	Primarily thrombotic consequences/VTE ²³ Severe thrombocytopenia and factor deficiency may lead to bleeding ²¹
Trauma	Multitrauma Brain injury Burns	Primary feature is acute bleeding, followed by thrombosis ^{24,26}
Obstetrical complications	Abruptio placentae Amniotic fluid embolism	Profuse bleeding in combination with thrombotic complications ^{27,28}
Vascular malformations	Kasabach-Merrit syndrome Giant hemangiomas Other vascular malformations Large aortic aneurysms	Bleeding primarily with severe thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia ³
Severe immunologic reactions	Transfusion reaction	
Heat stroke		Thrombotic features more common than bleeding
Post-cardiopulmonary resuscitation		Thrombosis is a greater risk than bleeding

Sintomatologia clinica

- I casi di **CID acuta e subacuta** sono in genere caratterizzati da un **quadro clinico** dovuto
 - dalle manifestazioni della **malattia di base**
 - **dai disturbi sistemici scatenati o aggravati dalla CID** quali lo shock, l'acidosi metabolica, l'insufficienza respiratoria (acute respiratory distress syndrome), l'insufficienza multiorgano.

Sintomatologia clinica

- Pressoché invariabilmente si osservano **manifestazioni emorragiche cutaneo-mucose** con estese ecchimosi apparentemente spontanee o da venopuntura e petecchie.
- Frequenti gli ematomi sottocutanei o in sede di iniezione intramuscolare, le epistassi, la gengivorragia, l'ematuria, le metrorragie talora imponenti.

Sintomatologia clinica

- **Nella CID secondaria a sepsi** specialmente se accompagnata da meningite fulminante in pazienti asplenici, si può sia pure raramente osservare la **sindrome di Waterhouse-Friderichsen**, nella quale si ha una diffusa occlusione microvascolare da trombi fibrinici e piastrinici con insufficienza multiorgano e shock, per lo più irreversibile, da necrosi emorragica delle ghiandole surrenali.
- In altri casi si possono osservare necrosi acrolocalizzate e, specialmente nei bambini, il quadro della **purpura fulminans**.

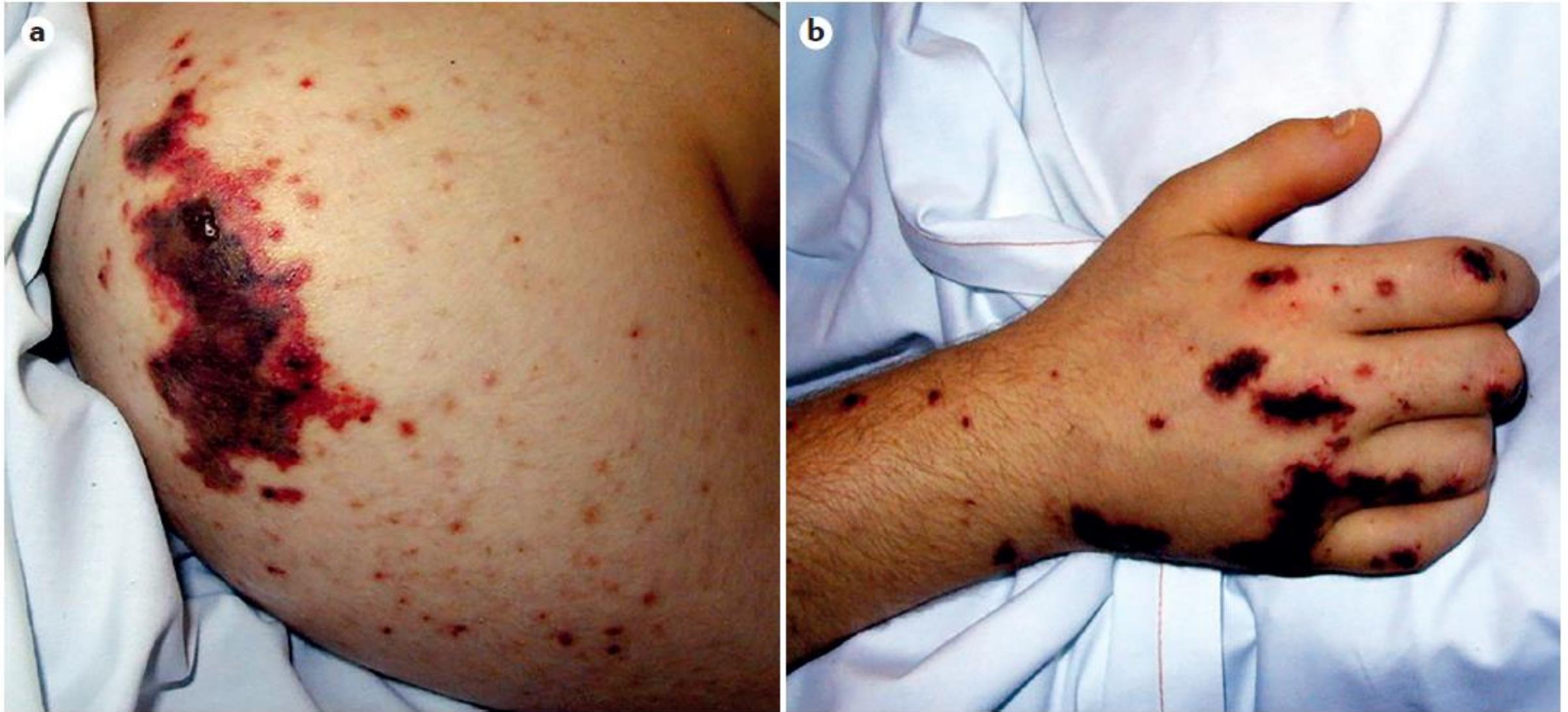


Figure 4 | **Purpura fulminans in a patient with DIC due to meningococcal septicaemia.** Shoulder (part **a**) and hand (part **b**). DIC, disseminated intravascular coagulation. Reproduced from Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope, Toh, C. H. & Dennis, M., **327**, 974–977, 2003 with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

Sintomatologia clinica

- Le manifestazioni cliniche della **CID da complicanze ostetriche** sono spesso subdole e di non facile diagnosi, mancando in genere un quadro emorragico generalizzato.
- Ogni sanguinamento vaginale e ogni sofferenza fetale di non immediata spiegazione **nel terzo trimestre** di gravidanza deve immediatamente fare considerare la diagnosi di CID.

diagnosi

- I cardini per di una diagnosi affidabile sono
 - Il sospetto diagnostico
 - la presenza di una o più alterazioni di laboratorio riferibili alla CID

diagnosi

- La diagnosi viene posta con certezza qualora siano presente, **senza evidente altra spiegazione**,
 - aumentati livello di dimero D nel plasma
 - e almeno una delle seguenti condizioni:
 1. conta piastrinica inferiore a 100.000/ μ l o rapido calo della stessa,
 2. allungamento significativo del tempo di protrombina o dell'APTT.
 3. fibrinogenemia variabilmente ridotta ma, essendo il fibrinogeno una proteina della fase acuta, potrà risultare superiore a 150-200 mg/dl nelle condizioni in cui vi è un aumento reattivo (tumori, sepsi, traumi ecc.)

diagnosi

- La dimostrazione di un aumento dei **prodotti di degradazione della fibrina (FDP) o del D-dimero** è cruciale.
 - tratta di prodotti di degradazione della fibrina provocati dall'azione proteolitica della plasmina sulla fibrina stabilizzata.
- Il loro rilievo presuppone
 - la formazione di monomeri fibrinici
 - e la loro successiva stabilizzazione da parte del fattore XIII attivato.

diagnosi

- È importante nella diagnosi considerare le situazioni, indipendenti dalla CID, nelle quali si può trovare un aumento lieve o moderato del D-dimero.
 - dopo chirurgia recente,
 - in presenza di ematomi in via di riassorbimento,
 - trombosi venosa profonda o embolia polmonare, cirrosi epatica,
 - insufficienza renale.
- Aumenti superiori a 2000 mg/ml sono in genere specifici per CID.
- Degli altri test impiegabili nella diagnostica della CID può avere un certo rilievo la misurazione **dell'antitrombina III**, che risulterà in genere diminuita.

Scoring algorithm for the diagnosis of DIC

Platelet count, $\times 10^9/L$

$>100 = 0$

$<100 = 1$

$<50 = 2$

Level of fibrin markers (eg D-dimer, fibrin degradation products)

No increase = 0

Increased but $<5x$ upper limit of normal = 2

Strong increase ($\geq 5x$ upper limit of normal) = 3

Prolonged prothrombin time*

$<3 \text{ s} = 0$

$\geq 3 \text{ s}$ but $<6 \text{ s} = 1$

$\geq 6 \text{ s} = 2$

Fibrinogen level

$>1.0 \text{ g/L} = 0$

$\leq 1.0 \text{ g/L} = 1$

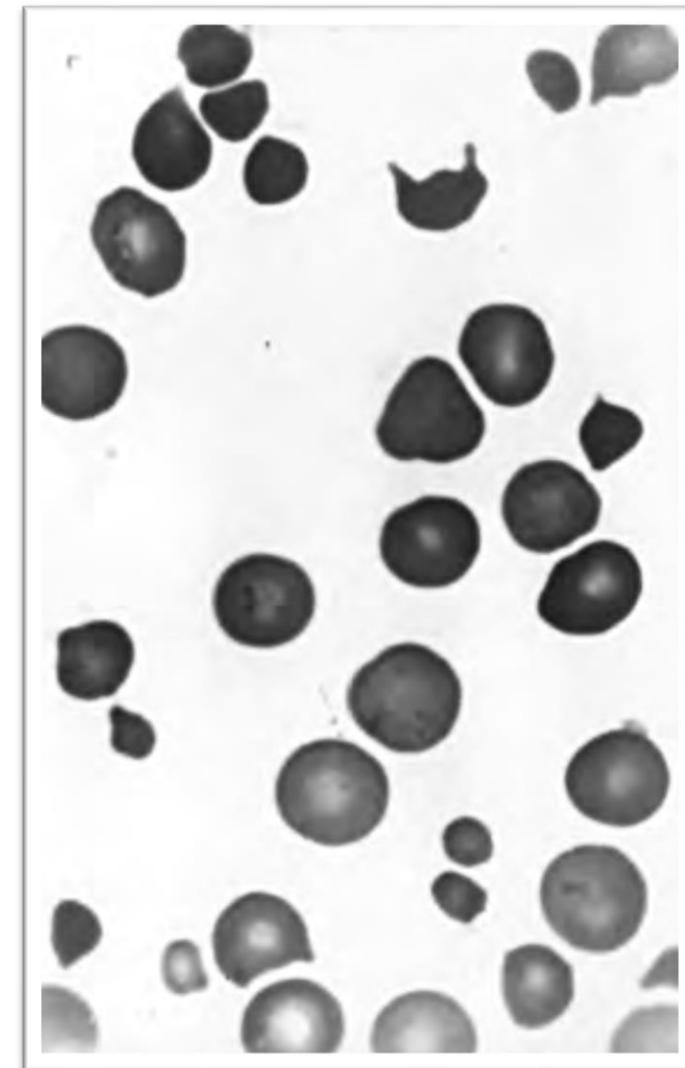
A score of ≥ 5 points is compatible with DIC.

If the score is <5 , consider repeating after 1 to 2 days.

*If PT values are available as INRs, an INR value of .1.3 or .1.5 will generate 1 or 2 points, respectively

Esame dello striscio di sangue periferico in corso di CID

- L'esame dello **striscio di sangue periferico** va sempre effettuato sia per
 - verificare l'attendibilità della piastrinopenia rilevata con i contatori cellulari elettronici,
 - documentare la presenza di figure di frammentazione eritrocitaria (schistociti, forme a elmetto) che, sia pure meno evidenti che nel caso della porpora trombotica trombocitopenica, sono spesso rinvenibili.



Diagnosi differenziale della CID

Parametri	CID acuta	CID cronica	Fibrinolisi primaria	TTP	Epatopatie croniche
Incidenza	Comune	Comune	Molto rara	Rara	Comune
Tempo di protrombina	Molto allungato	Normale o allungato	Allungato	Normale	Normale o allungato
APTT	Molto allungato	Normale o allungato	Allungato	Normale	Normale o allungato
Fibrinogeno	Molto diminuito	Normale o diminuito	Molto diminuito	Normale	Diminuito, normale o aumentato
Fattore VIII	Diminuito	Normale o diminuito	Normale o diminuito	Normale	Normale
Antitrombina	Diminuita	Normale o diminuita	Diminuita	Normale	Diminuita
Tempo di lisi delle euglobuline	Normale o accorciato	Normale o accorciato	Molto accorciato	Normale	Normale
Plasminogeno	Diminuito	Diminuito	Molto diminuito	Normale	Normale o diminuito
D-dimero	+++	+	+/-	+/-	+/-
FDP	+++	+	++++		+/-
Piastrine	Molto diminuite	Normali o diminuite	Normali	Molto diminuite	Normali o diminuite
Alterazioni eritrocitarie	Schistocitosi	Modica schistocitosi	-	Spiccata schistocitosi	Frequente macrocitosi

Prognosi

- La CID **aggrava** invariabilmente la prognosi della malattia di base anticipandone spesso, nei casi scompensati e/o acuti, un esito fatale.
- **Soltanto il controllo o la risoluzione della patologia sottostante permette la risoluzione della CID.**
- La terapia della CID si prefigge unicamente un controllo temporaneo delle complicanze sistemiche scatenate dalla coagulopatia, in attesa della risoluzione della patologia sottostante.

terapia

- Il fattore basilare nella terapia della CID consiste nel **trattamento della malattia di base** che causa e sostiene il fenomeno coagulativo.

terapia

- Sulla base delle considerazioni patogenetiche si dovrà prevedere nella terapia della CID
 - sia l'uso di **anticoagulanti**, quali l'eparina, volti a controllare il fenomeno di generazione intravascolare di trombina,
 - sia l'uso dei farmaci **antifibrinolitici**, volti a controllare l'eccessiva fibrinolisi reattiva.
- Inoltre si dovrà valutare la necessità di una **terapia sostitutiva** dei fattori emostatici e delle piastrine consumate nel processo di CID.
- **Il trattamento andrà sempre personalizzato sulla base del prevalere del rischio trombotico o emorragico.**

terapia

- L'uso **dell'eparina** soffre della mancanza di studi sistematici e controllati; conseguentemente non se ne può raccomandare un uso generalizzato.
 - In casi molto selezionati con evidenti fenomeni trombotici (per es., purpura fulminans o ischemie acrolocalizzate) il farmaco andrà somministrato in infusione continua al dosaggio di 300-500 U/ora per il tempo strettamente necessario a controllare il fenomeno.
- **In caso di efficacia il primo parametro che migliora è, in genere, la conta piastrinica.**
- Il **rischio** della terapia eparinica o con anticoagulanti è quello di **gravi emorragie**,.

terapia

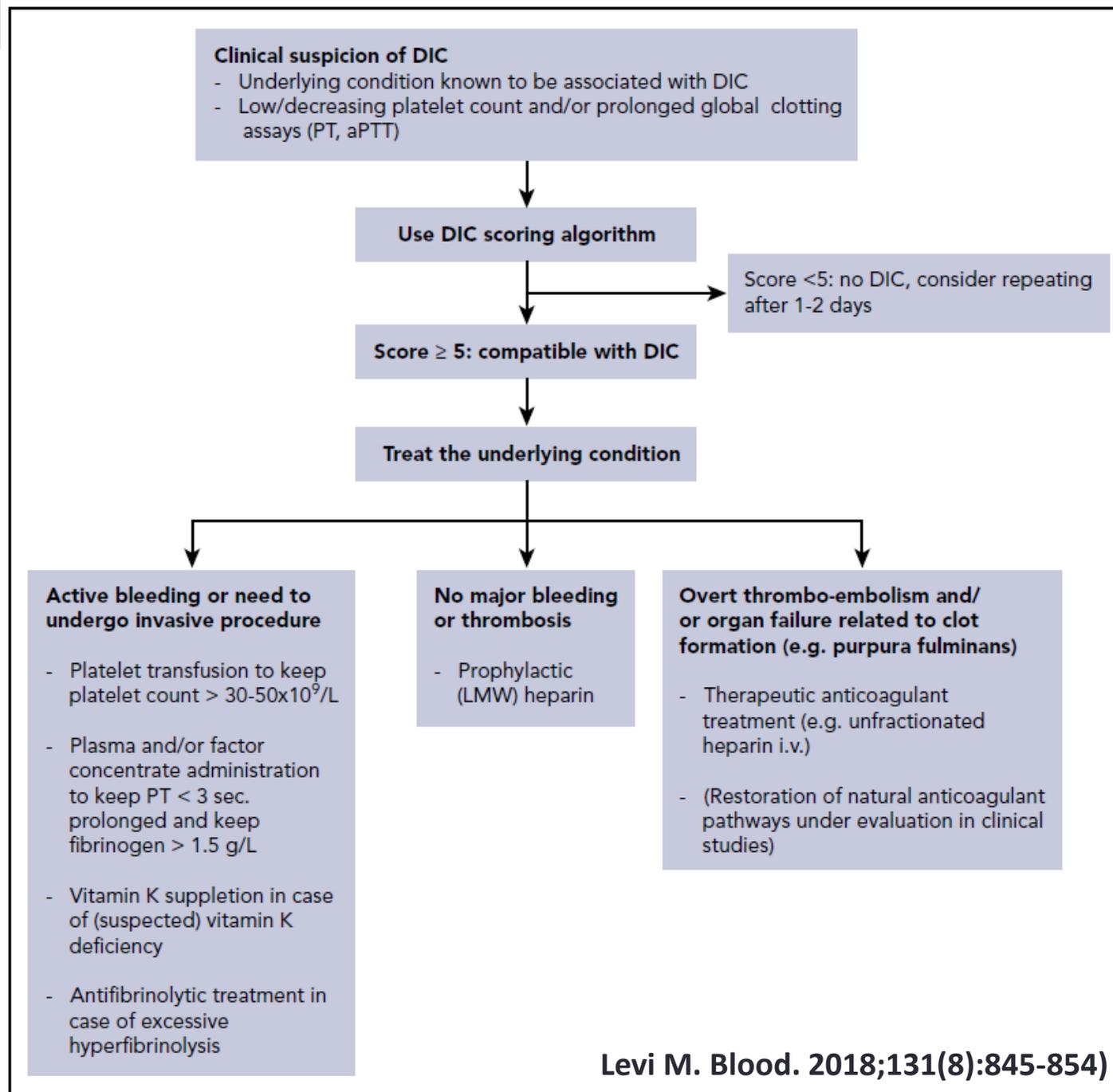
- L'uso degli agenti antifibrinolitici è efficace nei pazienti con sanguinamento in atto.
- Tuttavia, il loro impiego non può essere generalizzato, in quanto la fibrinolisi reattiva in molti casi di CID è spesso insufficiente e rappresenta un meccanismo di controllo volto a evitare un'eccessiva deposizione di fibrina.
- In casi con evidente iperfibrinolisi, quali si ritiene avvenire nella CID secondaria in presenza di carcinoma prostatico (specialmente dopo prostatectomia con ematuria incontrollabile), il loro impiego può essere indicato.

terapia

- **terapia sostitutiva** con trasfusione di piastrine e/o plasma
- Il valore soglia per la terapia sostitutiva che viene generalmente stabilito intorno alle 10.000 piastrine/ μ l nei pazienti aplastici, andrà sostanzialmente elevato, considerando che la CID, di per sé, è causa di emorragie.

terapia

- In caso di livelli di **fibrinogeno** inferiore a 100 mg/dl e in presenza di manifestazioni emorragiche è indicata terapia sostitutiva con plasma fresco congelato alla dose di 15-20 ml/kg eventualmente ripetibile dopo 24 ore.
- Se non si assisterà alla correzione della fibrinogenemia si potrà ricorrere all'infusione di concentrati di fibrinogeno (2-3 grammi dose totale).
- Valori di fibrinogeno superiori a 50 mg in pazienti senza emorragie attive non richiedono in genere correzione.
- Somministrazione di **antitrombina**,



TROMBOFILIA

Trombofilia: definizioni

- Il termine generico di **trombofilia** definisce un aumentato rischio di sviluppare fenomeni tromboembolici venosi.
- Oltre che nei pazienti chirurgici, traumatizzati o affetti da rilevanti comorbidità (**trombofilia acquisita**) la malattia tromboembolica può insorgere anche in assenza di elementi causativi o favorenti noti e non si potrà che definirla **primitiva o idiopatica**.
- Una rilevante proporzione di questi pazienti, nei quali TVP ed EP possono insorgere in maniera apparentemente isolata e talora senza un preciso fattore scatenante, potrà risultare affetta da una distinta entità nosografica definita **trombofilia ereditaria**.

Trombofilia: definizioni

- La **trombofilia ereditaria** o costituzionale dipende da difetti genetici che causano una **riduzione quantitativa o un deficit qualitativo di uno o più degli inibitori naturali** del sistema coagulativo o dei fattori coinvolti nel processo fibrinolitico.
- Può inoltre essere legata alla presenza di particolari **varianti molecolari o polimorfismi di alcuni fattori della coagulazione**, in particolare della protrombina e del fattore V.

Fattori di rischio per lo sviluppo di trombosi

Hereditary	Acquired
Factor V Leiden mutation	Malignancy
Prothrombin gene mutation	Presence of a central venous catheter
Protein S deficiency	Surgery, especially orthopedic
Protein C deficiency	Trauma
Antithrombin (AT) deficiency	Pregnancy
Rare disorders	Oral contraceptives
Dysfibrinogenemia	Hormone replacement therapy
	Tamoxifen, Thalidomide, Lenalidomide
	Immobilization
	Congestive failure
	Antiphospholipid antibody syndrome
	Myeloproliferative disorders (PV, TE)
	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
	Inflammatory bowel disease
	Nephrotic syndrome

trombofilia

- La **natura acquisita o ereditaria** della trombofilia ha riflessi rilevanti nella corretta impostazione:
 - della **terapia a breve termine**,
 - della **prevenzione** delle recidive e
 - nel fornire un appropriato **counselling** familiare.
- Queste condizioni devono tuttavia essere attentamente considerate per stabilire la probabile natura secondaria dell'episodio tromboembolico nel paziente in esame.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

- **L'embolia polmonare (EP) e la trombosi venosa profonda (TVP)** rappresentano le manifestazioni cliniche di un'unica entità clinica descritta come **tromboembolismo venoso (TEV)**.
- Il TEV rappresenta **la terza principale causa di mortalità cardiovascolare**, dopo l'infarto miocardico e l'ischemia cerebrale.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

- L'incidenza della TVP è di circa 1-1,5 casi/1000 soggetti/ anno.
 - L'incidenza **augmenta con l'età**, con un rapido incremento a partire dai 45-50 anni.
 - La probabilità cumulativa di TEV risulta pari a 0,5% a 50 anni, 2% a 60 anni, 8,2% a 75 anni, 10,7% a 80 anni.
 - La frequenza di TEV è destinata ad aumentare oltre che per l'avanzare dell'età media della nostra popolazione anche per il sempre maggior uso della chirurgia e della chemioterapia nei pazienti neoplastici.
- **Circa 1% della popolazione generale svilupperà almeno un episodio di TVP nel corso della vita e spesso il medico si troverà di fronte alla necessità di identificare in questi soggetti la presenza di fattori di rischio acquisiti oppure genetici.**

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

- In circa il 25% dei casi la EP si manifesta con il quadro clinico della morte improvvisa e la diagnosi non potrà che effettuarsi post mortem.
 - **Il rischio di EP è minimo** nei casi in cui la TVP sia confinata **al polpaccio al di sotto della fossa poplitea**, tuttavia il 10-20% di questi trombi distali si estende nell'arco di giorni o settimane alle vene profonde più prossimali e richiede pertanto attento monitoraggio clinico e strumentale.
 - Nel caso di **TVP prossimale** sintomatica non adeguatamente trattata il rischio di EP è particolarmente elevato, potendosi stimare che entro 3 mesi si verificherà un episodio sintomatico di EP nella metà dei casi.
- Nonostante un adeguato trattamento, circa l'1,2% delle TVP possono complicarsi con EP fatale.

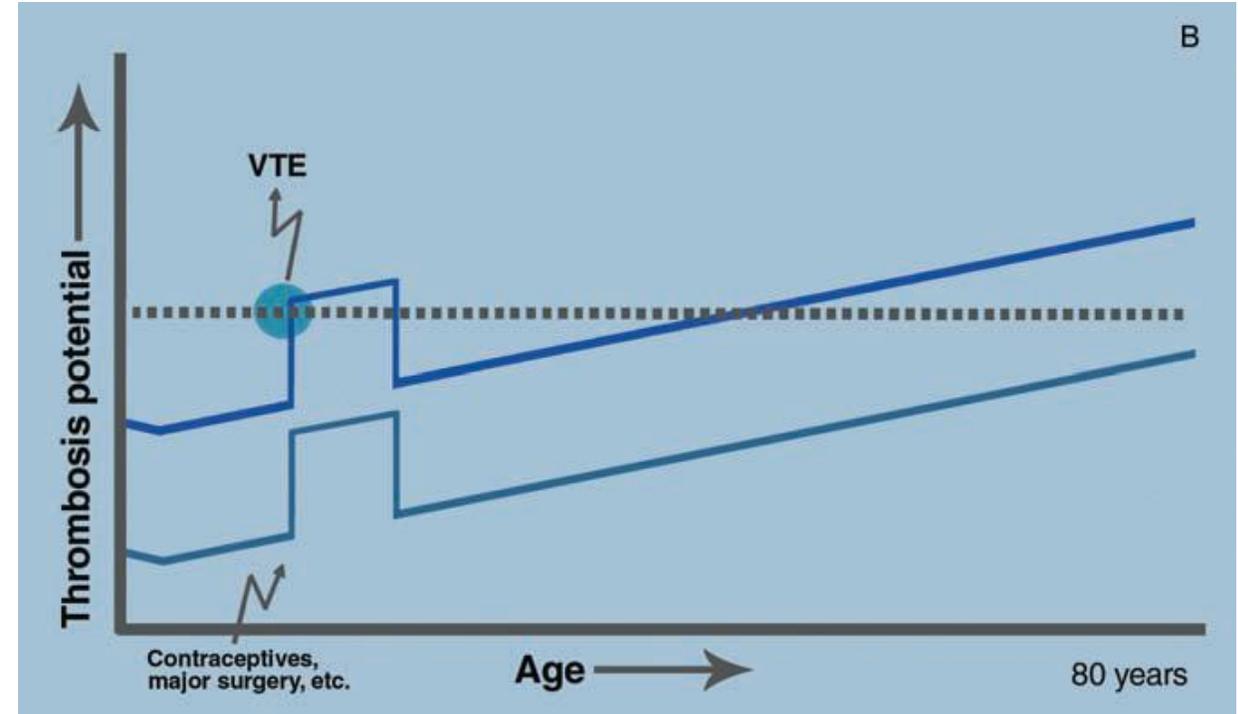
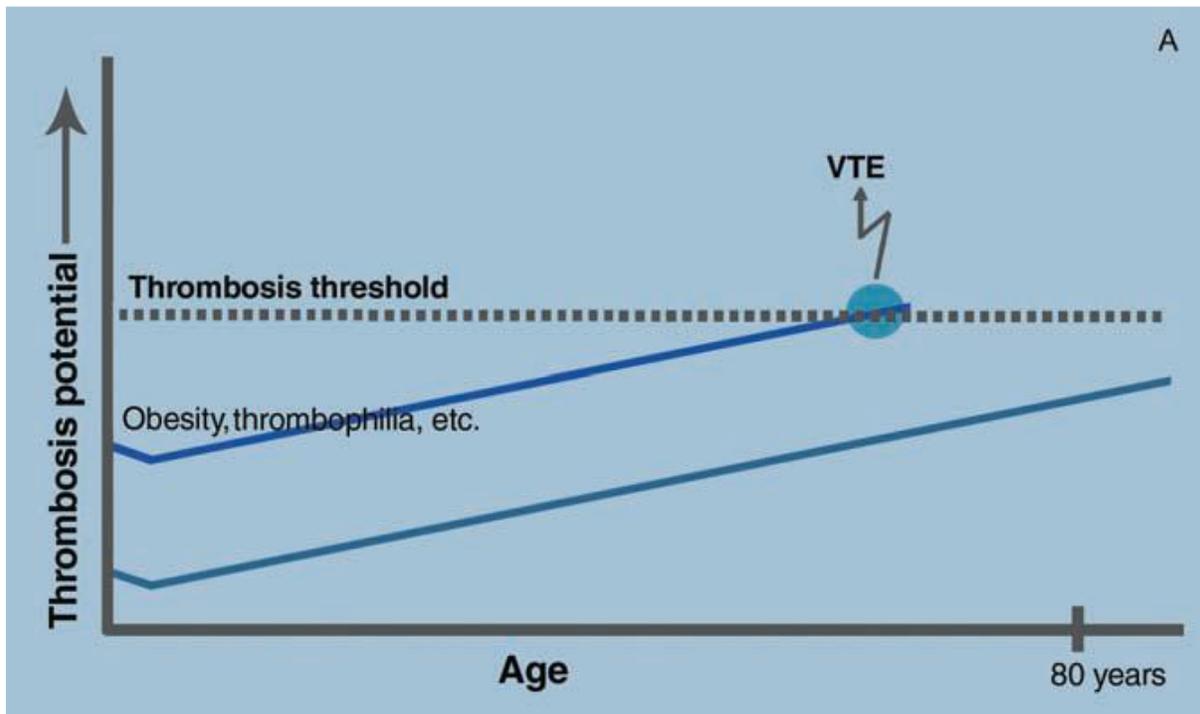
TROMBOEMBOLISMO VENOSO

- Importanti **sequele a lungo termine della TVP** sono rappresentate
 - **dalla sindrome post-trombotica** (edema cronico, dermatite da stasi) nel 10-20% dei casi entro 10-20 anni dal primo episodio, talora con evoluzione invalidante e ulcere malleolari croniche.
 - **dall'ipertensione polmonare** secondaria a tromboembolismo cronico (molto rara)
- La TVP, specialmente se non legata a fattori predisponenti intercorrenti o temporanei, presenta un **alto rischio di recidiva**
 - nel 17% dei casi a distanza di 2 anni dal primo episodio.
 - nel 24% dei casi a distanza di 5 anni dal primo episodio
 - nel 30% dei casi a distanza di 8 anni dal primo episodio

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

- **In assenza di adeguata profilassi**, la frequenza del tromboembolismo, qualora ricercato con metodi strumentali adeguati, risulta elevata nei pazienti ospedalizzati.
 - Nei pazienti chirurgici o con gravi traumi intorno al 50%,
 - nei pazienti ospedalizzati per cause mediche durante una singola degenza di durata media, nel 10-20% dei casi.
 - nei pazienti con TVP postchirurgica una successiva EP si verifica nel 10% dei casi con evoluzione fatale nello 1% di essi.
- Questo alto rischio di TEV è da mettere in relazione con l'elevata frequenza e la **concomitanza di molteplici fattori di rischio** per TEV nel singolo paziente.

Threshold model of thrombosis risk



VTE venous thromboembolism.

Modified after Rosendaal FR. *Lancet*. 1999;353:1167–73.

Situazioni cliniche acquisite ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso

-
- Gravidanza, in particolare nel periodo *post partum*
 - Trauma maggiore o agli arti inferiori
 - Immobilizzazione prolungata o allettamento
 - *Stroke*
 - Paresi arti inferiori
 - Infarto miocardico
 - Insufficienza cardiaca congestizia
 - Malattia infiammatoria cronica intestinale
 - Malattie mediche acute
 - Sindrome nefrosica
 - Precedente VTE
 - Periodo postoperatorio
 - Età avanzata (particolarmente >75 anni)
 - Obesità (BMI >30)*
 - Terapia sostitutiva in menopausa, pillola anticoncezionale
 - Neoplasie solide ematologiche o non ematologiche
 - Sindromi mieloproliferative croniche, specialmente policitemia vera e trombocitemia
 - Emoglobinuria parossistica notturna
 - Anemia emolitica
 - Anticoagulante lupico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi
 - Farmaci: L-asparaginasi, terapia adiuvante nel carcinoma mammario, talidomide, lenalidomide, alcuni farmaci antiangiogenici
-

* BMI: peso in kg diviso per il quadrato dell'altezza.

Clinical manifestations of VTE that may suggest certain hypercoagulable states

PT, prothrombin.

Venous Thromboembolism Presentation

Hypercoagulable State

Cerebral vein thrombosis in women using oral contraceptives
Cerebral vein thrombosis in general

Prothrombin G20210A mutation

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, essential thrombocythemia, antiphospholipid antibodies, antithrombin deficiency, PT G20210A mutation

Intra-abdominal vein thrombosis (inferior vena cava, renal vein, portal vein, mesenteric and hepatic veins)

Antiphospholipid antibodies, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, myeloproliferative syndromes, cancer, antithrombin deficiency

Warfarin skin necrosis

Protein C, protein S deficiencies

Unexplained recurrent fetal loss

Antiphospholipid antibodies; factor V Leiden

Recurrent superficial thrombophlebitis

Factor V Leiden, polycythemia vera, protein C, protein S, or antithrombin deficiency

Migratory superficial thrombophlebitis (Trousseau syndrome)

Adenocarcinoma (particularly of the gastrointestinal tract)

Neonatal purpura fulminans

Homozygous protein C or protein S deficiency

Inherited thrombophilia

- a genetic tendency to venous thromboembolism.
- The most frequent causes of an inherited (primary) hypercoagulable state are the factor V Leiden mutation and the prothrombin gene mutation, which together account for 50 to 60% of cases.
- Defects in protein S, protein C, and antithrombin account for most of the remaining cases, while a rare cause is one of the dysfibrinogenemia.
- The incidence of an inherited thrombophilia in subjects with a deep vein thrombosis ranges from 24% to 37% compared with about 10% in controls.

Prevalence of selected inherited and acquired hypercoagulable states in different patient population

Hypercoagulable State	General Population (%)	Patients with First Venous Thromboembolism (%)	Thrombophilic Families (%)
Factor V Leiden	3–7 ^a	20	50
Prothrombin G20210A	1–3	6	18
Protein C deficiency	0.2–0.4	3	6–8
Protein S deficiency	N/A	1–2	3–13
Antithrombin deficiency	0.02	1	4–8
Mild hyperhomocysteinemia	5–10	10–25	N/A
Elevated factor VIII	11	25	N/A
Lupus anticoagulant	0–3	5–15	N/A
Elevated anticardiolipin antibodies	2–7	14	N/A

N/A, not available or unknown.

^aPrevalence as high as 15% in northern Europe.

Prevalenza e rilevanza clinica

- I difetti trombofilici sono stati storicamente scoperti in famiglie molto selezionate nelle quali i portatori eterozigoti dei singoli alleli mutati presentavano quasi tutti episodi trombotici.
- Pertanto vi era in queste famiglie “storiche”, sulle quali è stata definita la nosografia dei singoli difetti, un’elevata penetranza del difetto, con trasmissione autosomica dominante, in accordo con la loro natura monoallelica.

Trombofilia ereditaria

- Tuttavia con la possibilità di studiare un numero crescente di famiglie meno selezionate e di pazienti senza precedenti familiari, si è ormai chiaramente delineata l'ipotesi che nella maggior parte dei casi la **trombosi venosa** costituisce un **disordine multigenico** nel quale i pazienti possono avere più mutazioni genetiche, ciascuna allo stato eterozigote, che **in presenza di stimoli protrombotici apparenti** (per es., estrogeni, chirurgia, allettamento ecc.) o sconosciuti danno luogo all'evento trombotico.

Trombofilia ereditaria

- **La coesistenza di difetti singoli o doppi all'interno della stessa famiglia** (per es., FV Leiden e difetto di proteina C o proteina S,) fa sì **che individui della stessa famiglia abbiano rischio trombotico** **differente** e che talora la trombosi si manifesti soltanto nel portatore del doppio o triplo difetto (eterozigote composito), il quale pertanto può manifestarsi come un caso isolato senza familiarità.

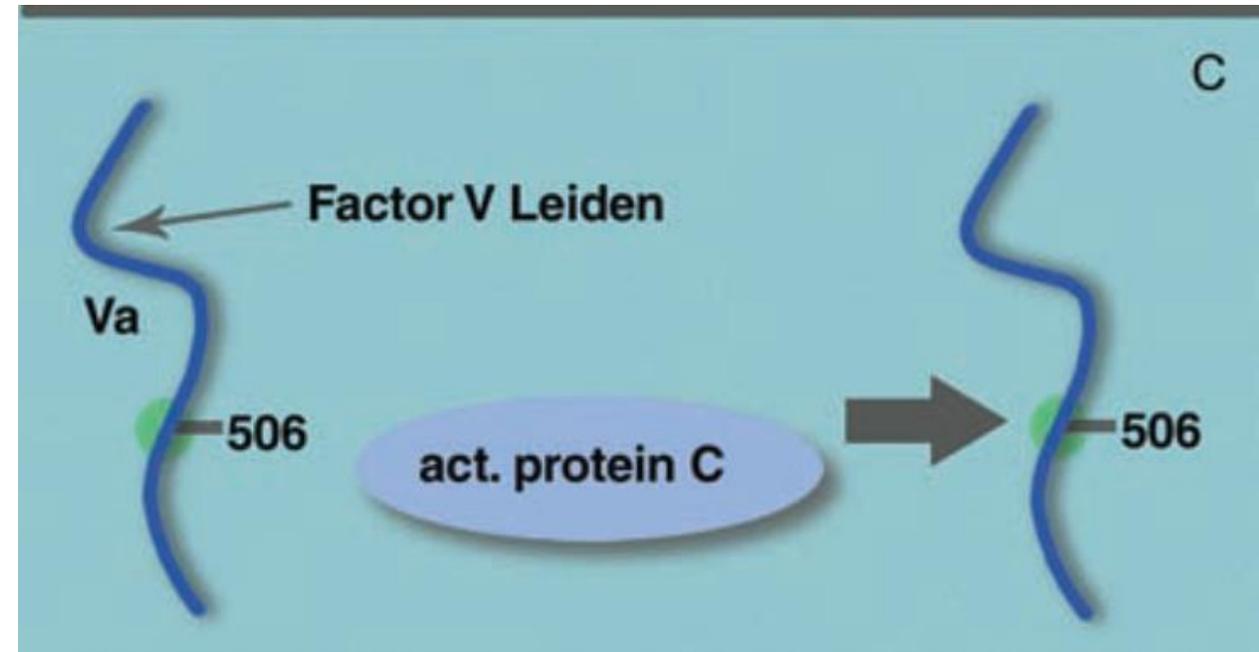
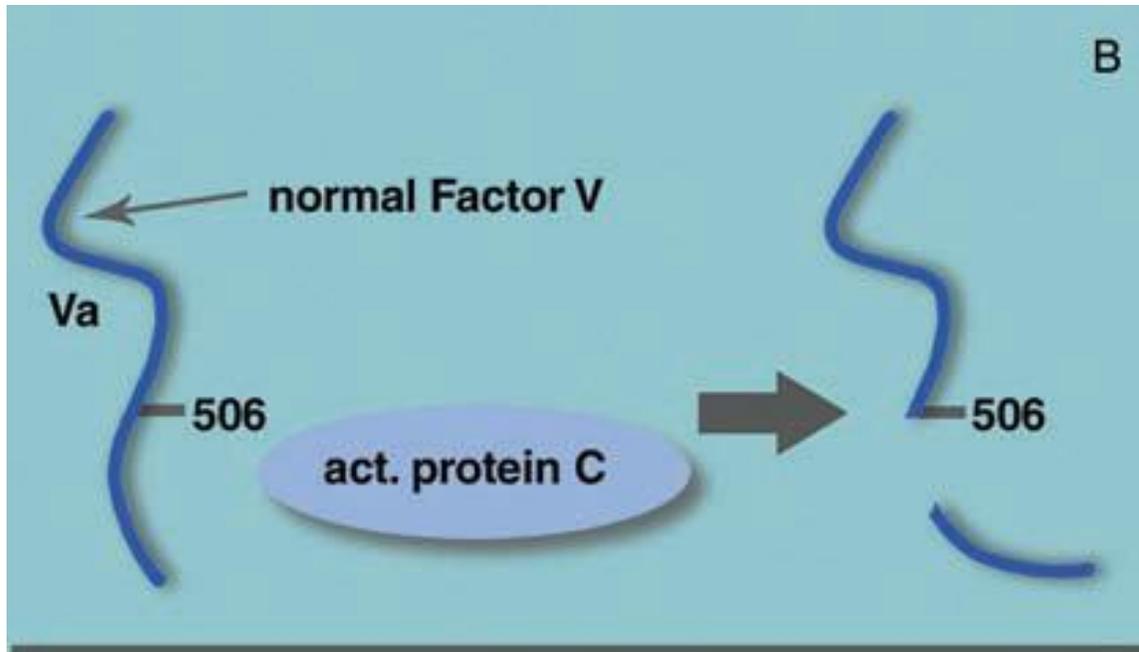
Trombofilia ereditaria

- Questa complessa interazione genica presente nella maggior parte dei casi, rende **difficile la stima del rischio individuale di sviluppare trombosi.**
- In altri termini viene meno il concetto di diatesi trombofilica ereditaria in senso stretto a favore del concetto di **fattore o fattori di rischio su base ereditaria.**

Resistenza congenita alla proteina C attivata (APC)

- La PC attivata (APC), assieme al suo cofattore PS e alla trombomodulina, è in grado di inattivare i fattori V e VIII.
- **Una mutazione nel gene del fattore V (G1691 → A) produce un fattore V mutato per Arg506Gln (fattore V Leiden), inducente uno stato di **resistenza alla proteina C attivata (APC-R)**, che lo rende insensibile alla degradazione da parte dell'APC.**
- Questa condizione porta a un'iperproduzione di trombina, che sposta l'equilibrio emocoagulativo verso uno stato protrombotico.

Method of inactivation of factor V; inability of activated protein C, to inactive factor Va when the factor V Leiden mutation is present.



Resistenza congenita alla proteina C attivata

- La presenza del fattore Leiden è stata riportata nell'85-90% dei soggetti con fenotipo APC-resistente,
 - la restante parte di casi APC-R è generalmente dovuta ad aumenti del livello della protrombina e/o del FVIII su base congenita multigenica o acquisita.
- **L'incidenza** della mutazione Leiden è **fino al 6% nella popolazione caucasica** (2-3% nella popolazione italiana), molto più bassa in altre popolazioni, come la cinese, la giapponese, l'africana e l'araba.

Resistenza congenita alla proteina C attivata

- L'APC-R è responsabile di molti casi di **trombosi venosa**:
 - rispetto agli individui senza la mutazione Leiden, il rischio relativo è
 - per i portatori **eterozigoti** circa **5-7 volte**,
 - per gli **omozigoti** fino a **90 volte**.

Resistenza congenita alla proteina C attivata

- La **diagnosi fenotipica** di APC-R è basata sul rapporto tra l'APTT misurato in presenza di APC e l'APTT di base del paziente.
- **L'identificazione della mutazione Leiden viene eseguita, con tecniche di biologia molecolare**, per mezzo di restrizione enzimatica di un frammento del gene del FV amplificato mediante PCR, codificante il sito specifico per l'APC, che consente di identificare i casi dovuti alla mutazione rispetto ai casi di pura resistenza fenotipica.

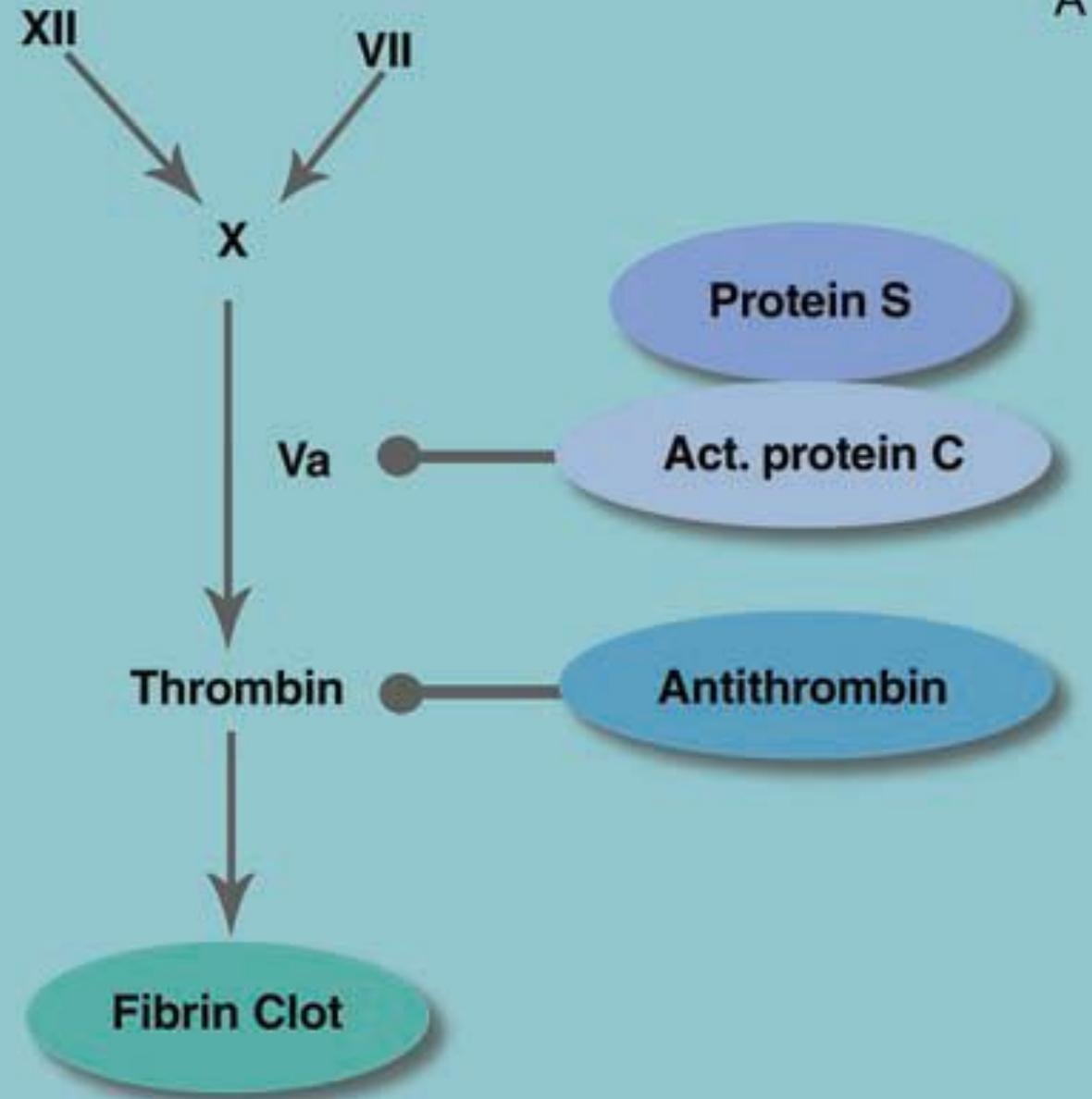
Protrombina G 20210A

- Si tratta di **un polimorfismo del gene della protrombina**,
 - che presenta a livello della regione 3' non tradotta una transizione da guanina ad adenina nel nucleotide 20210.
- **Questa mutazione è presente**
 - nel 2-3% di individui apparentemente normali
 - in circa il 7% delle persone con TVP.
- **La presenza isolata della mutazione conferisce un aumento del rischio di trombosi venosa di circa 3 volte.**

Protrombina G 20210A

- Essa è responsabile di un livello circolante di protrombina superiore alla norma (in media intorno al 130%).
- La diagnosi si pone esclusivamente con l'analisi dei frammenti di restrizione della regione interessata.
- I casi omozigoti, molto rari, presentano livelli di protrombina ancor più elevati e un rischio trombotico apparentemente maggiore.

Sites of action of the natural anticoagulants



Deficit congenito di antitrombina

- Il difetto ereditario è legato ad alterazioni di vario tipo nel gene per l'AT sul braccio lungo del cromosoma 1,
 - possono portare a deficiente sintesi di AT o a produzione di molecole anomale-
- Sono state descritte numerose varianti del difetto:
 - a) **deficienza di tipo I**, con diminuito livello di AT sia funzionale sia antigenica;
 - b) **deficienza di tipo II**, con diminuito livello di AT funzionale e presenza di varianti ipofunzionanti dell'AT, che possono coinvolgere
 - a) il sito reattivo della molecola (**tipo II RS**),
 - b) il sito di legame con l'eparina (**tipo II HBS**), o
 - c) possono indurre difetti multipli con effetto pleiotropico (**tipo II PE**).

Deficit congenito di antitrombina

- Tra le deficienze congenite, la deficienza di AT sembra comportare un **maggior rischio trombotico** rispetto alle altre conosciute;
 - tra i suoi tipi, il più benigno è il tipo II HBS.

- .

Deficit congenito di antitrombina

- La **diagnosi** del difetto, oltre che sul rilievo di **accidenti trombotici venosi** nell'anamnesi personale e familiare, che peraltro può essere muta, è basata sul **dosaggio dell'attività dell'AT plasmatica**.
 - l'AT può essere misurata come
 - cofattore eparinico, attraverso il suo effetto inibitorio sulla trombina o sul FXa in presenza di eparina,
 - come antitrombina progressiva in assenza di eparina, mediante substrati cromogenici in coagulometri automatici.
- Il dosaggio dell'AT con metodi immunologici permette di distinguere il tipo I dal tipo II del deficit.
 - La definizione delle singoli varianti implica l'impiego dell'elettroforesi bidimensionale e di altre metodologie particolari di non comune esecuzione.

Deficit congenito di proteina C

- L'anomalia genetica può essere di
 - **tipo I**, portando alla deficienza della PC sia funzionale sia antigenica,
 -
 - **tipo II**, con presenza di materiale immunologicamente reattivo ma non funzionante; di quest'ultima forma sono state descritte numerose varianti.

Deficit congenito di proteina C

- Lo stato di omozigosi può essere clinicamente asintomatico, o viceversa manifestarsi nel neonato con la purpura fulminans, rara e gravissima forma di CID, con fenomeni trombotici diffusi e livelli di PC plasmatica inferiori al 5%.
- **La necrosi cutanea** può verificarsi in alcuni pazienti congenitamente carenti di PC, all'inizio della terapia con anticoagulanti indiretti:
 - il precoce e spiccato decremento della PC rispetto agli altri fattori vitamina K-dipendenti indotto dalla terapia anticoagulante si somma al deficit congenito, superando così la soglia trombogena della carenza di PC.

Deficit congenito di proteina C

- Nel deficit congenito di PC i comuni test emocoagulativi sono nella norma, e la **diagnosi** si basa sul **dosaggio funzionale della PC**,
 - possibile mediante l'impiego di un enzima attivatore, estratto dal veleno dell'Angkistrodon contortrix, con il metodo cromogenico;
- difficoltà interpretative del dosaggio insorgono per la presenza di PIVKA (protein induced by vitamin K antagonists) in pazienti già in trattamento anticoagulante.
- Il dosaggio immunologico della PC permette la distinzione tra tipo I e tipo II di deficienza, tranne che nella purpura fulminans, ove tutti i parametri sono tipici per una grave forma di CID, ma la carenza di PC può essere rivelata nei genitori.

Deficit congenito di proteina S

- Meno frequente del deficit di PC, anche per questo difetto si possono distinguere tre sottotipi:
 - a) **tipo I**, con riduzione consensuale dell'antigene e dell'attività funzionale;
 - b) **tipo II**, con presenza di varianti disfunzionali, caratterizzato dall'alto livello di antigene e da ridotta attività funzionale;
 - c) **tipo III**, una normale concentrazione di PS totale si associa a una diminuita concentrazione di PS libera valutata immunologicamente. I confini con il tipo I sono spesso sfumati.

Deficit congenito di proteina S

- Per la **diagnosi il dosaggio funzionale della PS libera può essere in molti casi più indicativo** che non quello della PS totale.
- Il dosaggio dell'attività della PS è influenzato da diverse condizioni fisiopatologiche, tra cui soprattutto la resistenza congenita alla PC attivata.
- È anche da osservare che i maschi normali mostrano più alti livelli di PS che le femmine.
- **Il dosaggio immunologico della PS permette di discriminare le varianti qualitative del deficit.**

Deficit congenito di plasminogeno

- È la più frequente anomalia congenita della fibrinolisi, trasmessa come **carattere autosomico dominante**.
- Anche per questa forma si distinguono due sottotipi:
 - a) **tipo I**, con consensuale diminuzione del plasminogeno funzionante e del plasminogeno antigenico;
 - b) **tipo II** in cui la funzionalità è diminuita, in presenza di una normale quota antigenica anomala. In essa prevale la sintomatologia trombotica venosa.

Deficit congenito di plasminogeno

- La **diagnosi** viene posta attraverso il dosaggio del plasminogeno con metodi che misurano la plasmina generata dopo attivazione con trombina.
- È indicata la **terapia** trombolitica e fibrinolitica.
- Attualmente è messo in discussione il suo ruolo come fattore di rischio per trombosi venosa.

Deficit congenito di cofattore eparinico II

- È un difetto molto più raro dei precedenti, trasmesso anch'esso come carattere autosomico dominante; sebbene numerosi casi siano stati descritti in pazienti con trombosi venose, non è ancora determinato il reale ruolo trombogenico di questo difetto.

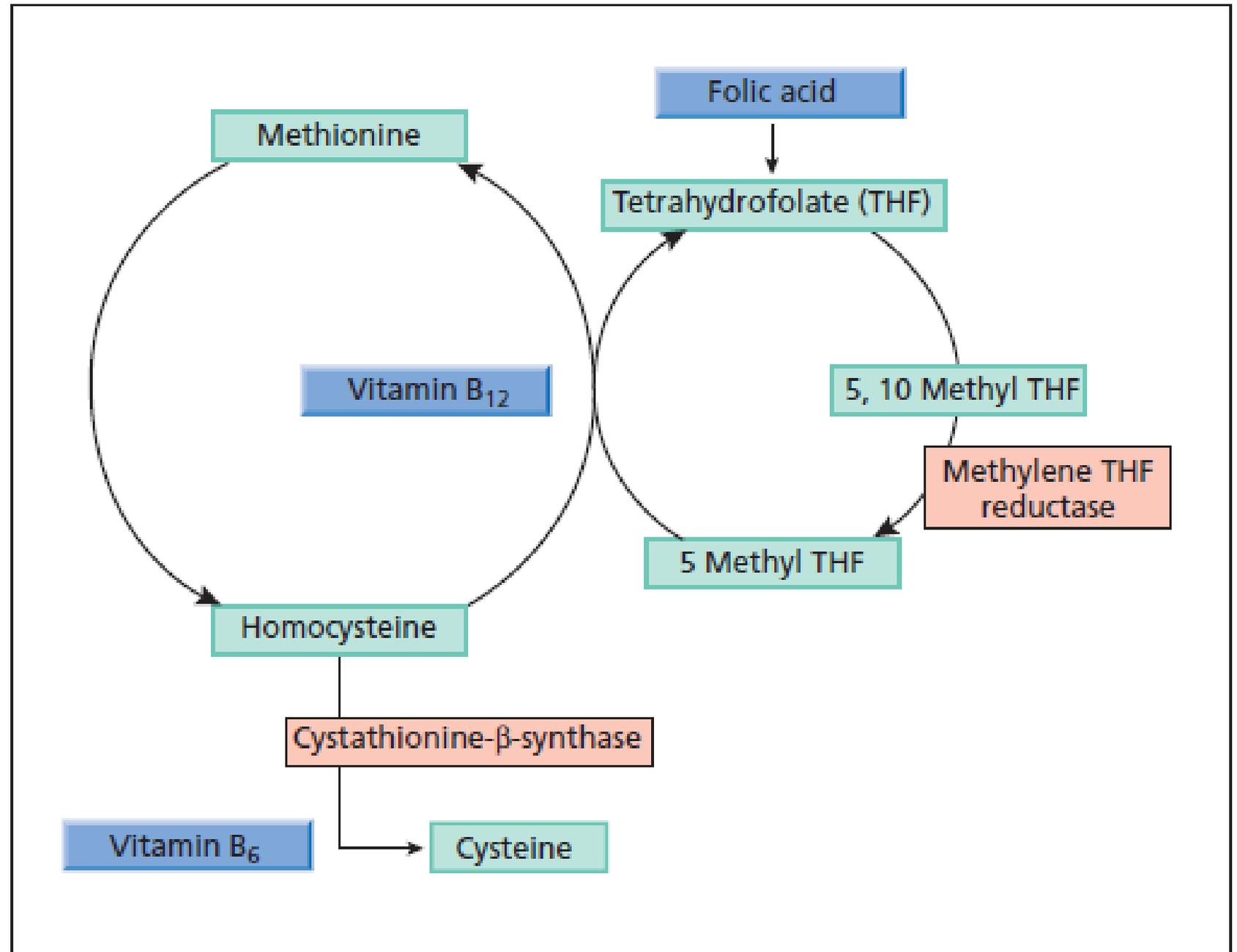
Deficit congenito di trombomodulina

- Questa proteina, posta in posizione transmembrana delle cellule endoteliali, in cooperazione con la proteina S induce l'attivazione della PC da parte della trombina:
- **Incerto** un suo ruolo sicuro nel determinare un aumentato rischio di tromboembolismo venoso.

Trombofilia ereditaria indotta dall'iperomocisteinemia

- **L'omocisteina (HCYS) è**
 - un aminoacido solforato derivato dal metabolismo intracellulare della metionina, mediante rimetilazione a metionina e transulfurazione a cisteina
 - presente in circolo per il 70% legata alle proteine plasmatiche, e per il rimanente 30% è libera.
- **Una deficienza congenita o acquisita degli enzimi deputati al metabolismo endocellulare della metionina può portare a iperomocisteinemia:**

Homocysteine pathway



Inherited hyperhomocysteinemia

- **severe** (plasma level >100 mmol/L), as seen in classic homocystinuria, may result from
 - homozygous MTHFR and CBS deficiencies and,
 - more rarely, from inherited errors of cobalamin metabolism.
- **mild to moderate** (plasma level >15 to 100 mmol/L) may result from
 - heterozygous MTHFR and CBS deficiencies,
 - most commonly from the thermolabile variant of MTHFR (tMTHFR) that is encoded by the C677T gene polymorphism.

Acquired hyperhomocysteinemia

- Acquired hyperhomocysteinemia may be caused by
 - folate deficiency,
 - vitamin B6 or B12 deficiency,
 - renal insufficiency,
 - hypothyroidism,
 - type II diabetes mellitus,
 - pernicious anemia,
 - inflammatory bowel disease,
 - advanced age,
 - climacteric state,
 - carcinoma (particularly involving breast, ovaries, or pancreas),
 - acute lymphoblastic leukemia,
 - methotrexate, theophylline, and phenytoin therapy.

Table 1. Causes of Elevated Homocysteine

- Dietary deficiency of folic acid, vitamin B₆, and vitamin B₁₂
 - Genetic abnormalities, including *CBS* and *MTHFR* mutations
 - Low levels of thyroid hormones (hypothyroidism)
 - Kidney failure
 - Chronic conditions and diseases (such as obesity, high blood pressure, diabetes mellitus, smoking, physical inactivity, high cholesterol)
 - Medications (such as atorvastatin, fenofibrate, methotrexate, and nicotinic acid)
 - Unknown
-

Table 2. Risks That Have Been Associated With Elevated Homocysteine Levels

- Coronary artery disease (atherosclerosis)
 - Heart attack
 - Stroke
 - Peripheral arterial disease
 - Venous thrombosis
 - Deep vein thrombosis (DVT)
 - Pulmonary embolism (PE)
 - Having a child with a neural tube defect (ie, spina bifida)
 - Pregnancy complications (preeclampsia, placental abruption, pregnancy loss)
 - Role of homocysteine has been investigated in many other diseases (see text)
-

Trombofilia indotta dall'iperomocisteinemia

- Il meccanismo attraverso il quale l'iperomocisteinemia sia un **fattore aterogenico e trombogeno** non è del tutto chiarito:
 - nei primati, è stato provato che può indurre desquamazione degli endoteli e proliferazione della muscolatura striata sottoendoteliale;
 - in vitro, l'omocisteina induce adesione dei monociti all'endotelio con produzione di tissue factor e di perossido di idrogeno, interferisce nel complesso APC-trombomodulina-FV, inibisce l'attivatore tissutale del plasminogeno e la produzione di prostaciclina.
 - Tutti questi dati sono però stati ottenuti in presenza di omocisteina a concentrazioni superiori a quelle riscontrabili in patologia umana.

Trombofilia ereditaria indotta dall'iperomocisteinemia

- È stato dimostrato che una pur lieve o moderata iperomocisteinemia costituisce un **debole fattore di rischio** per **trombosi venosa** (principalmente TVP, ma anche tromboflebite superficiale, trombosi cerebrale o mesenterica), e per **incidenti trombotici** arteriosi (trombosi cerebrale, infarto miocardico, arteriopatie periferiche, stenosi carotidea extracranica).
- **Concomitanti deficienze dei cofattori del metabolismo metioninico (vitamine B6 e B12, folati) possono intervenire nella patogenesi della trombofilia da iperomocisteinemia.**

Trombofilia ereditaria indotta dall'iperomocisteinemia

- La **diagnosi** di iperomocisteinemia può essere fatta con la **misurazione dei livelli plasmatici di omocisteinemia totale**, mediante cromatografia a scambio ionico, spettrometria di massa o cromatografia liquida ad alta performance (HPLC).
- Nella popolazione normale la sua concentrazione è compresa tra 5 e 16 mmol/l, mentre i pazienti con un deficit omozigote degli enzimi implicati nel ciclo metabolico della metionina danno sovente valori superiori a 100 mmol/l.

Trombofilia ereditaria indotta dall'iperomocisteinemia

- I pazienti con **deficienze eterozigoti** possono presentare valori a digiuno nei limiti o ai confini della normalità, così che può essere indicato **un carico di metionina**, precursore dell'omocisteina, per os (0,1 g/kg di peso) con misurazione del livello di omocisteina 4 o 8 ore dopo:
 - nei casi di deficit di cistationina-b-sintetasi, si constata una spiccata iperomocisteinemia da carico, più pronunciata negli omozigoti.
- Recentemente, **tecniche di biologia molecolare** hanno permesso di identificare la presenza di **mutazioni** nel gene codificante per la cistationina-b-sintetasi e la metilene-tetraidrofolato-reduttasi.

Should patients with elevated homocysteine be treated?

- No.
- Although taking a daily supplement of folic acid, vitamin B6, or vitamin B12 can effectively lower blood homocysteine levels, such lowering **does not lead to a decreased risk of cardiovascular disease, DVT, or PE.**
- Therefore, at the present time, such supplementation with folic acid, vitamin B6, or vitamin B12 for primary prevention of cardiovascular disease **is not recommended.**
- Similarly, treating patients with elevated homocysteine and cardiovascular disease or DVT or PE is also not recommended.

Who Should Be Tested for *MTHFR* Mutations?

- **There is no indication for *MTHFR* mutation testing in routine clinical practice in any patient group.**

Table 1. Clinical Characteristics Suggestive of Inherited Thrombophilia in Patients with Venous Thromboembolism (VTE).

Thrombosis at a young age (<50 yr), especially in association with weak provoking factors (minor surgery, combination oral anticoagulants, or immobility) or unprovoked VTE

Strong family history of VTE (first-degree family members affected at a young age)

Recurrent VTE events, especially at a young age*

VTE in unusual sites such as splanchnic or cerebral veins†

* The antiphospholipid syndrome must also be considered, but it is not inherited.

† Patients with splanchnic-vein VTE should be assessed for myeloproliferative neoplasms and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

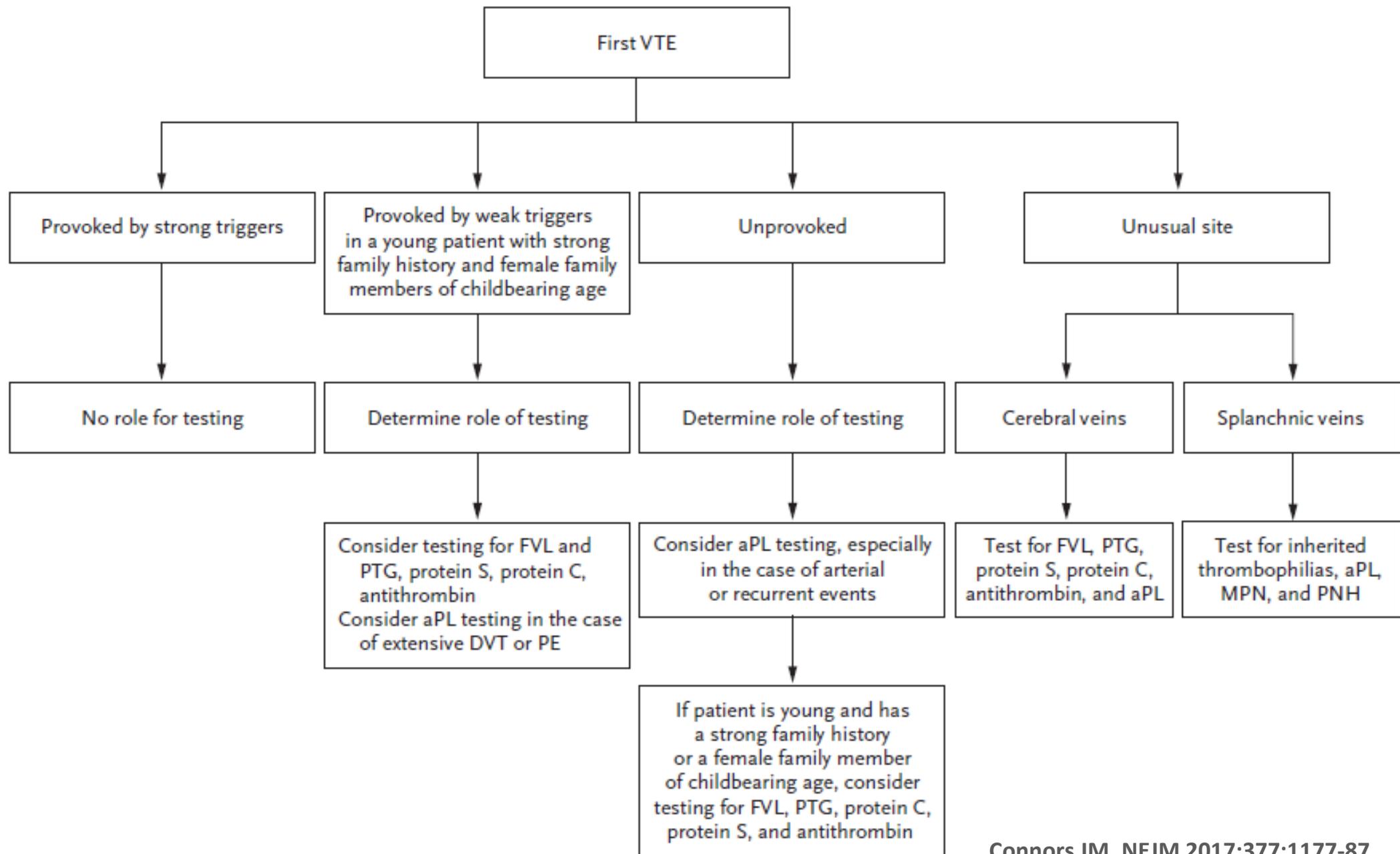


Table 2. Summary of Recommendations Regarding Testing for Thrombophilia.*

Recommendation	Explanation
Do not test at time of VTE event	Test at completion of anticoagulant therapy for provoked VTE; for unprovoked VTE, test after treatment for acute event if cessation of anticoagulant therapy is contemplated and test results might change management strategy
Do not test while patient is receiving anticoagulant therapy	Test when VKA has been stopped for at least 2 wk, DOAC has been stopped for at least 2 days (preferably longer), and UFH or LMWH for antithrombin levels has been stopped for more than 24 hr
Do not test if VTE is provoked by strong risk factors	Strong risk factors are major trauma, major surgery, immobility, major illness
Consider testing	Consider testing in patients in whom VTE occurs at a young age in association with weak provoking factors or a strong family history of VTE or in patients who have recurrent VTE
Identify goals of testing	Identify goals in order to aid decision making regarding future VTE prophylaxis, to guide testing of family members (especially regarding risk associated with COC or pregnancy in female family members), and to determine cause (especially for severe VTE, fatal VTE in family members, or VTE in an unusual location); test results alone should not be used for decision making regarding duration of anticoagulant therapy

* COC denotes combination oral contraceptives, DOAC direct oral anticoagulant, LMWH low-molecular-weight heparin, UFH unfractionated heparin, and VKA vitamin K antagonist.

Table 3. Thrombophilia Tests and Prevalence of Risk Factors.*

Thrombophilia Type	Assay	Prevalence
Inherited		
Increased procoagulant activity (common)		
Factor V Leiden	APCR and PCR	White, 5.0% Hispanic, 2.2% Black, 1.2% Native American, 1.2% Asian, 0.4%
Prothrombin gene mutation	PCR	White, 3%
Decreased anticoagulant activity (uncommon)		
Protein C	Activity assay	<0.5%
Protein S	Activity assay	<0.5%
Antithrombin	Activity assay	<0.5%
Acquired		
Lupus anticoagulants†	In vitro clotting assay: PTT-LA, dRVVT, silica clotting time ELISA: ACL IgG and IgM, beta-2 glycoprotein 1 IgG and IgM	Overall, 0–5% Patients with VTE, 10–12% Patients with SLE, 35%

* Information on prevalence for factor V Leiden is from Ridker et al.,²¹ for prothrombin gene mutation is from Ridker et al.,²² for protein C, protein S, and antithrombin is from Middeldorp et al.,²³ and for lupus anticoagulants is from Vila et al.²⁴ and Petri et al.²⁵ ACL denotes anticardiolipin, APCR activated protein C resistance (a plasma test for the presence of factor V Leiden), dRVVT dilute Russell's viper venom test, ELISA enzyme-linked immunosorbent assay, PCR polymerase chain reaction, PTT-LA partial-thromboplastin time–lupus anticoagulant, and SLE systemic lupus erythematosus.

† Up to 5% of healthy people have positive antiphospholipid tests with no apparent clinical significance. Tests are positive in 10 to 12% of patients with VTE and in up to roughly 35% of patients with SLE who do not have VTE (up to 50 to 80% in some studies).

Investigations for cancer (NICE)

- **Offer all patients with unprovoked DVT or unprovoked pulmonary embolism who are not already known to have cancer the following investigations:**
 - a physical examination (guided by the patient's full history), chest radiography, blood tests (full blood count, serum calcium, and liver function tests), and urine analysis.
 - [Based on low quality evidence from randomised controlled trials]
- **Consider further investigations for cancer with an abdominopelvic CT scan (and mammography for women) in all patients aged over 40 years with a first unprovoked DVT or pulmonary embolism who do not have signs or symptoms of cancer based on the above initial assessment.**
 - [*Based on low quality evidence from a randomised controlled trial and on a published cost effectiveness analysis with potentially serious limitations and partial applicability*]

Principi di terapia e profilassi

- L'identificazione di uno dei difetti acquisiti in soggetti con trombosi richiede la continuazione della terapia anticoagulante orale, mantenendo l'INR fra 2 e 3, per almeno 6 mesi.
- Raramente si giustifica un trattamento più prolungato, anche se è dimostrato che in presenza di questi difetti il rischio di recidive tromboemboliche è generalmente aumentato.

Principi di terapia e profilassi

- In presenza di un fattore di rischio congenito, la terapia anticoagulante orale andrà proseguita **per tutta la vita**, qualora l'episodio oltre che essere insorto spontaneamente **sia stato massivo o complicato da embolia polmonare.**
- Una **prolungata terapia anticoagulante andrà attuata se l'episodio è insorto in sedi inusuali**, per esempio vene mesenteriche o vene cerebrali o vi sia stata recidiva di TVP.
- **In caso di episodi non particolarmente gravi**, anche se spontanei, in assenza di uno dei difetti più gravi quali quelli legati all'antitrombina, alla proteina C o S, sarà senz'altro **sufficiente limitare la terapia anticoagulante ai primi 3-6 mesi dopo l'episodio.**

Principi di terapia e profilassi

- **I portatori asintomatici del difetto**, identificati all'interno di una famiglia studiata per sintomi trombotici di uno dei suoi membri, **andranno sottoposti a terapia anticoagulante solo dopo il manifestarsi di un primo episodio di TVP.**
 - Questi soggetti dovranno essere adeguatamente informati dell'aumentato rischio tromboembolico cui la loro condizione li espone.

Principi di terapia e profilassi

- Sufficiente raccomandare un'attenta profilassi antitrombotica nelle situazioni a rischio (per es., chirurgia, traumi, allettamento) e nelle donne andrà evitata la somministrazione di farmaci contenenti estrogeni.
- Nelle donne gravide con precedenti tromboembolici o aborti o altra patologia riferibile a infarto placentare durante una precedente gravidanza, terapia con eparina a basso peso molecolare (enoxaparina 0.4 ml/die sottocute) durante il secondo e terzo trimestre in caso di nuova gravidanza.