

Genetica medica

## Appropriatezza diagnostica nella trombofilia ereditaria

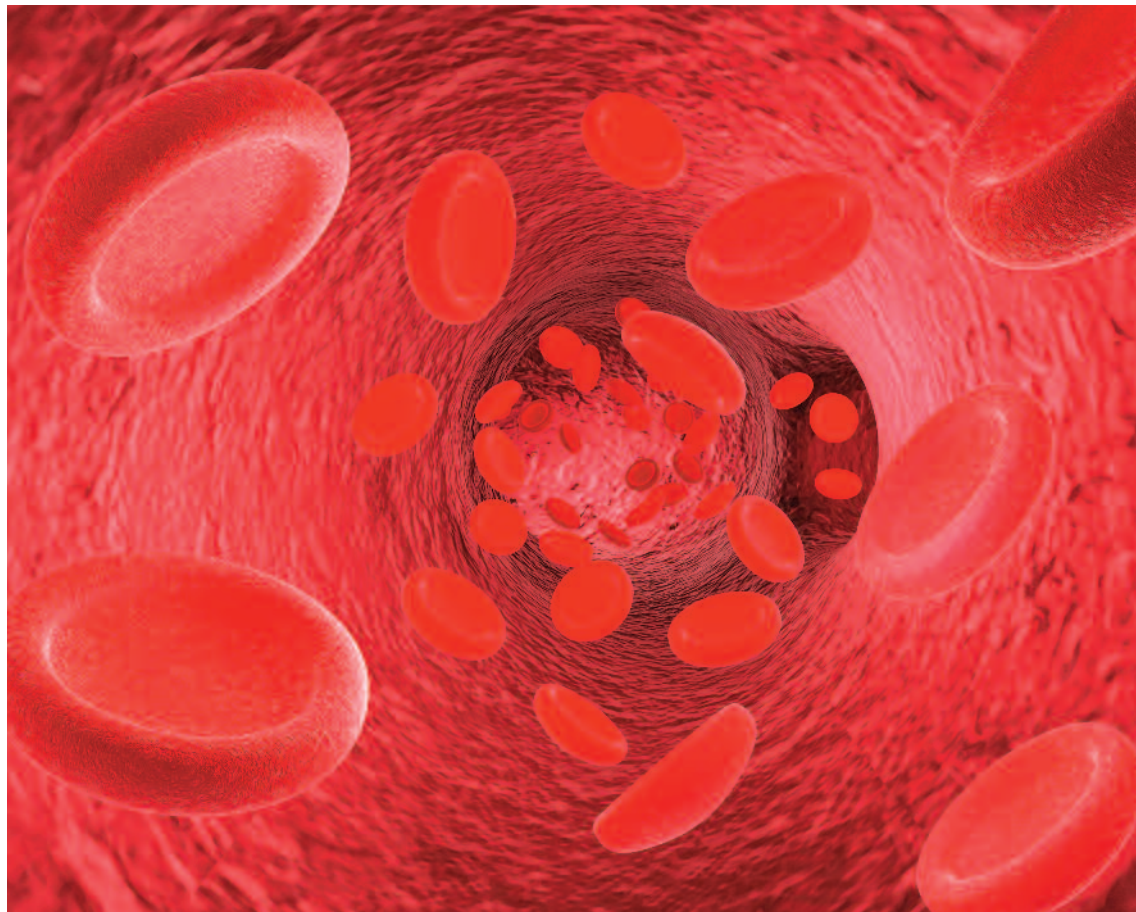
La trombofilia ereditaria comprende un gruppo di alterazioni riconosciute come malattie rare, con codice di esenzione permanente della spesa sanitaria RDG020.

In questo gruppo sono identificati i portatori di specifiche mutazioni genetiche che hanno una frequenza nella popolazione generale non superiore a 5 su 10 mila. In base al criterio di prevalenza nella popolazione generale possono ricevere il codice di esenzione RDG020 relativo alle alterazioni trombofiliche genetiche rare i portatori di:

- Mutazione G20210A per la protrombina in omozigosi
- Mutazione R506Q o fattore Vdi Leiden in omozigosi
- Entrambe le suddette mutazioni insieme in eterozigosi
- Deficit di antitrombina
- Una delle precedenti assieme a deficit congenito di proteina C (coagulativa) o proteina S
- Deficit congenito di proteina C (coagulativa) o proteina S con livelli di queste inferiori al 30%

Per la diagnosi di alterazione ereditaria trombofilica non sono invece considerati diagnostici i test genetici per la ricerca di polimorfismi nei geni MTHFR, PAI-I, ACE, HPA-I.

Nell'ultimo decennio la richiesta di test genetici per sospetta trombofilia ereditaria è significativamente aumentata rendendo gli stessi tra i test con maggiore tasso di inappropriata diagnostica. La carenza di percorsi multidisciplinari condivisi inoltre ha portato in questo settore ad una eterogenea interpretazione dei dati con conseguente errata inclusione tra i disturbi "rari" di condizioni comuni quali l'eterozigosi e l'omozigosi



**DI SILVIA MORLINO**  
Uoc Laboratorio di Genetica Medica, "Sapienza" Università di Roma  
Ao San Camillo-Forlanini di Roma

di polimorfismi nei geni MTHFR, PAI-I, ACE, HPA-I e per i geni del fattore XIII e del beta- fibrinogeno. Allo scopo di contribuire ad una migliore definizione dei criteri per l'accesso all'indagine molecolare per i fattori della coagulazione nell'inquadramento diagnostico delle trombofilie ereditarie si riporta di seguito una sintesi del percorso utile ad una corretta prescrizione. Il sospetto di uno stato trombofilico ereditario a seguito di un evento trombotico deve essere posto dall'analisi di alcuni dati anamnestici, quali ad esempio l'età precoce d'insorgenza, l'assenza di altri fattori di rischio, la presenza di una storia familiare positiva, la ricorrenza di tale evento e l'insorgenza in sedi non usuali, assieme a dati di laboratorio suggestivi di diatesi trombofilica. Nel caso di un evento trombotico sarà opportuno procedere in prima istanza al dosaggio ematico del tempo di protrombina (PT), tempo di trombina parziale attivata (aPTT), proteina S libera, proteina C coagulativa, fibrinogeno, resistenza alla proteina C attivata ed alla ricerca di anticorpi antifosfolipidi (Lupus anticoagulans, anticorpi anticardiolipina ed anti beta2glicoproteina). È opportuno considerare che l'esito dei test funzionali della coagulazione può essere influenzato da alcune condizioni intercorrenti, quali ad esempio la fase acuta dell'evento trombotico, l'assunzione di anticoagulanti orali o di estroprogestinici, la gravidanza, il puerperio o la presenza di epatopatia condizioni che, ovviamente,

non influenzano in alcun modo l'esito dei test genetici. Laddove i dati di laboratorio dovessero avvalorare l'ipotesi di trombofilia ereditaria sarà opportuno inviare il paziente ad un laboratorio di genetica medica dove, sulla base della specifica indicazione, verranno avviati gli accertamenti genetici appropriati che, in presenza di specifiche mutazioni patogenetiche, confermerebbero il sospetto diagnostico e renderebbero indicato un approccio di tromboprofilassi ed eventuale terapia specifica, di competenza dello specialista inviante o di un centro clinico di riferimento.

È inoltre da tenere in attenta considerazione il ruolo svolto da possibili patologie trombofiliche in gravidanza in quanto vi sono evidenze scientifiche che associano la trombofilia a poliabortività, pre-eclampsia e ridotta crescita fetale intrauterina. In questo caso le scelte terapeutiche circa l'utilizzo profilattico di farmaci antitrombotici dovranno tener conto, oltre che del risultato del test genetico per trombofilia ereditaria, anche della valutazione clinica del rischio di complicanze legato alla terapia in stato di gravidanza, aspetto di competenza dello specialista di riferimento. La collaborazione tra genetisti ed altri specialisti, in particolare ginecologi, ematologi, angiologi e cardiologi, è auspicabile in particolare nei casi vi sia il riscontro di mutazioni, anche in più geni, che rendano utile la consulenza genetica per una valutazione del rischio individuale e riproduttivo.