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

DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI

Gruppo di esenzione: **Malattie del sangue e degli organi ematopoietici**

Codice esenzione: **RDG020**

Codice ICD9CM **286.3**

Premessa

I disordini trombofilici costituiscono un importante problema di salute pubblica per la loro prevalenza e per i potenziali effetti avversi a loro legati. La gestione clinica ottimale è tuttora in fase di definizione in termini di bisogno e di efficacia di intervento e/o profilassi antitrombotica, di rischi associati a tale terapia, del possibile danno derivante dalla restrizione di altri trattamenti farmacologici, ad esempio quali la pillola contraccettiva o la terapia ormonale sostitutiva.

Poiché vi è una sempre maggiore pressione per l'effettuazione di screening per trombofilia, è necessario provvedere a fornire una guida, basata sull'evidenza clinica per l'utilizzo di tali test nella pratica clinica.

L'obiettivo generale del presente documento è quello di fornire agli operatori del Servizio Sanitario Regionale un quadro di riferimento sulle condizioni di appropriatezza prescrittiva di alcuni test genetici frequentemente richiesti o emergenti.

Esistono infatti evidenze che indicano come molti test genetici siano prescritti in modo non appropriato rispetto ai bisogni sanitari. Un loro corretto utilizzo è importante sia per razionalizzare le spese ed allocare in modo più efficiente le risorse disponibili, sia per fornire agli utenti maggiori garanzie sull'impiego di indagini riguardanti un settore in rapida evoluzione (Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso - Assessorato alla Salute-Regione Siciliana, 2011; SISET, (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi), 2003.

Definizione di Stato trombofilico ereditario

Viene definito stato trombofilico ereditario la presenza in un individuo di anomalie coagulatorie congenite che favoriscono l'insorgenza di eventi trombotici nel distretto venoso e/o arterioso. L'evento trombotico riconosce meccanismi patogenetici differenti a seconda del distretto vascolare interessato e sono in gran parte diversi anche i fattori di rischio, congeniti o acquisiti, persistenti o transitori, implicati nell'insorgenza nella malattia.

- Trombofilia venosa

L'incidenza stimata di tromboembolismo venoso (TEV) è di 1-3 eventi ogni 1.000 individui/anno (Simone B. et al, 2013); circa metà dei pazienti che presentano un primo episodio di TEV idiopatico, è portatore di uno stato trombofilico congenito.

Il TEV è una patologia multifattoriale dovuta all'interazione di fattori genetici, ambientali e comportamentali (Rosendaal FR, 2005).

E' nota da tempo l'associazione tra TEV e stati fisiologici (età, gravidanza, puerperio), patologie intercorrenti (traumi, interventi di chirurgia maggiore, allettamento, neoplasie, presenza di cateteri venosi), terapie farmacologiche (estroprogestinici, terapia ormonale sostitutiva, chemioterapici), obesità; più recente è l'associazione con i viaggi aerei di lunga durata. Spesso l'associazione di uno di questi fattori di rischio con un fattore genetico, aumenta il rischio di TEV in maniera moltiplicativa.

Per quanto concerne i fattori genetici, il riscontro di famiglie con elevata frequenza di eventi trombotici venosi è riportato in letteratura già da molti decenni (Seligsohn U et al., 2001).

Nel 1965 è stato identificato il primo difetto congenito causa di trombofilia, il deficit di antitrombina; negli anni '80 sono stati successivamente identificati i deficit di proteina C e di proteina S. Queste anomalie coagulatorie si associano ad un elevato rischio di TEV e la loro prevalenza nella popolazione generale è bassa (varia dallo 0,02% allo 0,05%); in letteratura sono descritte centinaia di mutazioni responsabili di questi difetti (Rosendaal FR et al., 2009), pertanto la diagnosi di deficit avviene con test di laboratorio eseguiti su plasma.
Il deficit, per essere definito ereditario deve essere confermato in almeno un familiare consanguineo.
Nell'ultimo decennio del secolo scorso sono state identificate due mutazioni puntiformi, una a carico del gene che codifica per il fattore V (fattore V Leiden) e una a carico del gene che codifica per il fattore II (o protrombina) della coagulazione (protrombina G20210A), associati entrambi ad un modesto aumento del rischio di TEV. Questi, allo stato eterozigote, hanno una elevata prevalenza nella popolazione generale (2-5%) e si associano ad un modesto aumento del rischio di TEV, mentre allo stato omozigote o di doppia eterozigosi si associano ad un rischio di TEV elevato e paragonabile ai deficit delle proteine anticoagulanti naturali antitrombina, proteina C e proteina S.
Per il tromboembolismo venoso sono state effettuate alcune valutazioni d'efficacia utilizzando i modelli valutativi ACCE (validità Analitica e Clinica, utilità Clinica e analisi Etica, sociale e legale) e EGAPP. Secondo il modello EGAPP esistono evidenze sufficienti a **pronunciarsi contro** l'impiego routinario di test genetici per i fattori di suscettibilità nei pazienti adulti con tromboembolismo venoso idiopatico e nei loro familiari adulti senza eventi trombotici (Boccia et al., 2012).
Inoltre, uno studio promosso dal *network* Italiano per la Genomica in Sanità Pubblica (GENISAP) ha riportato che in Italia, la prescrizione dei test genetici -Metilentetraidrofolato reduttasi, *MTHFR;* Fattore V Leiden, *FVL;* Protrombina *G20210A* - con basso valore predittivo, è molto diffusa, nonostante le evidenze scientifiche ne sconsiglino l'uso (Boccia et al., 2012; Betti et al., 2012; Simone et al., 2013). Questa evidenza vale soprattutto per il gene *MTHFR*, il test genetico di suscettibilità maggiormente prescritto in Italia (Dallapiccola et al., 2010), sebbene esistono evidenze scientifiche concordi sul fatto che **l'*MTHFR* non sia un fattore genetico influente sul rischio di trombosi** (Gohil et al., 2009; Coppola et al., 2009; Simone et al., 2013).
Recentemente è stata condotta una *pooled analysis* di studi epidemiologici a coorte e caso-controllo per studiare l'associazione tra diverse varianti geniche polimorfiche (G1691A *FVL*; G20210A *PT20210A,* e C677T *MTHFR*) e il tromboembolismo venoso negli adulti (Simone et al., 2013). L'analisi non ha dimostrato un'associazione con lo stato omozigote C677T *MTHFR,* mentre ha evidenziato un aumento del rischio nei soggetti eterozigoti per *FVL* o *PT20210A,* nei doppi eterozigoti e negli omozigoti *FVL* o *PT20210A.*
Un'altra anomalia coagulatoria ereditaria rara associata ad un aumento del rischio di trombosi venosa e arteriosa è la disfibrinogenemia (fibrinogeno quantitativamente normale ma mal funzionante).

Trombofilia arteriosa
La trombosi arteriosa (infarto miocardico e ictus ischemico) costituisce la prima causa di morte nei paesi industrializzati. Nonostante numerosi studi abbiano dimostrato l'esistenza di una componente genetica correlata al rischio di trombosi arteriosa, la ricerca di anomalie coagulatorie genetiche predisponenti a trombosi (fattore V Leiden e mutazione G20210A della protrombina) ha fornito risultati contradditori (Ginsburg D., 2005).
Non è invece di alcuna utilità clinica la ricerca di mutazioni a carico del gene che codifica per l'enzima metilen-tetra-idrofolato-reduttasi (MTHFR), della via metabolica metionina cisteina (De Stefano et al 2013; Simone et al., 2013) .
I test genetici del fattore V Leiden e della protrombina G20210A sono indicati nei pazienti con trombosi arteriosa (v. criteri d'ingresso).

Popolazione a cui rivolgersi

Non vi sono elementi clinici da considerare essenziali per la diagnosi di malattia rara. Tuttavia, il fenotipo clinico con trombosi venosa o arteriosa si manifesta frequentemente in questi pazienti. In particolare, è l'evento trombotico che fa sospettare la presenza di un disordine ereditario trombofilico.

In questo caso il probando esegue le indagini appropriate, strumentali e di laboratorio, per la miglior definizione diagnostica e patogenetica dell'evento trombotico con il codice R99. Tra le indagini strumentali si includono sia quelle atte a confermare l'evento trombotico (ecografia, ecodoppler, tomografia computerizzata - TC, risonanza magnetica nucleare - RMN, angiografia, flebografia, scintigrafia polmonare, etc.) che quelle atte ad escludere altre concause che possono averlo provocato.
Esiste un consenso a livello scientifico internazionale sulle condizioni che devono far sospettare la presenza di uno stato trombofilico congenito nel paziente con TEV; questo ha portato alla formulazione di Linee Guida Internazionali e Nazionali soggette a continua revisione sulla base dei dati che derivano dalla letteratura (Trevor Baglin et al 2013; SISET, Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, 2003; Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso - Assessorato alla Salute-Regione Siciliana, 2011).

Criteri d'ingresso
- insorgenza dell'evento trombotico in età giovanile (< 50 anni)
- trombosi idiopatica (in assenza di fattori di rischio)
- Pazienti con storia familiare fortemente positiva per episodi trombotici ricorrenti in assenza di fattori scatenanti.
- trombosi recidivanti
- trombosi venose superficiali recidivanti
- trombosi in sedi non usuali (esempio: seni cerebrali, circolo splancnico)
- In pazienti adulti che sviluppano necrosi cutanea durante terapia orale con antagonisti della vitamina K dovrebbero essere valutati per eventuale deficienza della proteina C o S una volta che il trattamento con VKA è stato sospeso.
- Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi" quando si manifesta con episodi di trombosi arteriosa soprattutto se questi si manifestano in giovane età e in assenza di fattori di rischio.
- porpora fulminante neonatale dopo avere escluso (se appropriato):
    1. malattie neoplastiche
    2. malattie autoimmuni
- fratture o infrazioni ossee (specie del bacino, non sempre evidenti) se in anamnesi è presente trauma
- malattie infiammatorie intestinali
- trombofilia acquisita (anticorpi antifosfolipidi)

- Poliabortività (SISET, Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, 2003; appendice 3)

Una volta confermato il disordine ereditario trombofilico nel paziente (probando), la ricerca dello stesso viene estesa ai familiari consanguinei onde attuare una adeguata profilassi primaria della trombosi nei portatori. Lo screening dei familiari non si applica abitualmente ai bambini, che potrebbero essere testati a partire dall'età adolescenziale.

Vista la multifattorialità della malattia trombotica ed essendo nota la possibile coesistenza di più di un disordine ereditario trombofilico, le mutazioni del Fattore V Leiden e della protrombina

G20210A non verranno eseguite solo ai familiari di probandi con l'una o l'altra anomalia, ma anche ai familiari di probandi con deficit di antitrombina, proteina C o proteina S.
Ai familiari consanguinei dei pazienti con diagnosi di disordine ereditario trombofilico va applicato il codice R99 secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

- Criteri diagnostici (v. nota)
Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

ELEMENTI CLINICI

Non applicabile

DATI LABORATORISTICI

A differenza che per le malattie emorragiche, non esiste un test biochimico globale per le patologie trombotiche. E' quindi necessario procedere alla misurazione dei singoli fattori:

La diagnosi di Trombofilia Genetica deve includere i seguenti test (screening trombofilico):
- Tempo di Protrombina
- Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)
- Antitrombina
- Proteina C
- Proteina S libera
- Fibrinogeno
- Ricerca fenomeno Lupus anticoagulante (LAC)
- Anticorpi anticardiolipina e anti Beta 2 glicoproteina 1
- Fattore VIII
- Resistenza alla proteina C attivata
e/o - Test genetico per la mutazione del Fattore V Leiden
- Test genetico per la mutazione del gene della Protrombina (G20210A)

Elemento essenziale per la diagnosi di disordine ereditario trombofilico raro è la diagnosi di portatore di deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, **di omozigosi per il fattore V Leiden, omozigosi per la protrombina G20210A o anomalie combinate**, tramite i metodi di laboratorio riportati in Appendice 1.

Per la diagnosi disordine ereditario trombofilico non devono essere eseguiti i seguenti test:
- gene Metilentetraidrofolatoreduttasi, MTHFR (varianti geniche C677T e A1291C)
- gene dell'inibitore dell'attivazione del Plasminogeno di tipo I, PAI-1 (polimorfismo 4G/5G)
- gene dell'enzima convertitore dell' Angiontensina I. ACE (polimorfismo Inserzione/Delezione)
- gene dell'Antigene Piastrinico HPA-1, (polimorfismo HPA-1 a/b)
- gene del Fattore XIII della coagulazione (polimorfismo V34L)
- gene β-Fibrinogeno della coagulazione (polimorfismo -455 G>A)

I test funzionali per la trombofilia ereditaria non vanno eseguiti:
- Durante la fase acuta di un evento trombotico, sia venoso che arterioso
- Durante la terapia anticoagulante (almeno dopo 1 mese dalla sospensione)
- Durante il trattamento estro progestinico
- Durante la gravidanza/puerperio
- In caso di gravi epatopatie (moderato/grave)
- Durante malattie intercorrenti che possono influenzare il risultato

N.B: questo non è valido per i test genetici (Fattore V Leiden Protrombina G20210A) in quanto non sono alterati dalle terapie o da particolari stati presenti.

Generalmente si consiglia di attendere almeno tre mesi dall'evento trombotico venoso acuto e dopo un mese dalla sospensione del trattamento con anticoagulanti.
Nei casi in cui la TAO si dovesse protrarre, sospenderla per 10 giorni, in attesa che i fattori vitamina K dipendenti tornino ai livelli normali, e praticare profilassi con mezzi alternativi agli anticoagulanti orali (es. eparina a basso peso molecolare).

EEMENTI STRUMENTALI
Non applicabile

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

I test genetici si possono eseguire in qualsiasi momento.
Il test genetico può essere richiesto dal medico genetista o dagli specialisti di branca (per l'offerta individuale) ai sensi di quanto previsto dal "Piano di Genomica in sanità Pubblica" Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica (La Genomica in Sanità Pubblica. Network GENISAP_Sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione). La richiesta del test genetico deve essere effettuata ai sensi dei PDTA e/o linee guida vigenti.
L'esecuzione del test genetico deve essere sempre preceduta da consulenza genetica pre-test e seguita da consulenza genetica post-test scritta in conformità agli accordi stato-regione per le malattie genetiche.
Preferire Laboratori specialistici e, per quanto concerne i deficit di antitrombina, proteina C e proteina S, confermare sempre su secondo prelievo.
Nel caso di positività, si raccomanda:
- Approfondimento diagnostico presso centro specializzato (per identificare il sottotipo di deficit, mediante determinazione antigenica, analisi molecolare, altro)
- Conferma del deficit in almeno un familiare consanguineo
- Counseling genetico per il paziente e i suoi familiari, da applicarsi in conformità con gli accordi stato-regione per le malattie genetiche (Appendice 2).

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)
Non applicabile

NOTA
Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consultare il documento: PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE 2013-2016.

Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

I pazienti portatori di anomalie ereditarie trombofiliche sono a rischio di sviluppare un primo evento tromboembolico o una recidiva soprattutto in determinate situazioni (interventi chirurgici, fratture agli arti inferiori, traumi, periodi di immobilizzazione prolungata, allettamenti). Necessitano pertanto, in queste situazioni, di una profilassi antitrombotica. Coloro che hanno già sviluppato un evento trombotico (trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi venosa superficiale), necessitano di una terapia anticoagulante per un periodo definito o indefinito, a secondo della persistenza o meno di altri fattori di rischio, del tipo di anomalia coagulatoria in questione, del numero e tipo degli eventi pregressi e, nel caso di trombosi venosa superficiale degli arti inferiori, a secondo del rischio di trasformazione in trombosi venosa profonda (da valutare ecograficamente). Tale terapia ha la finalità di prevenire le recidive di trombosi, il cui rischio è particolarmente elevato nei primi tre mesi dopo l'evento (rischio circa 10-40%), mentre poi si riduce, senza mai scomparire del tutto, mantenendosi elevato in alcune categorie di pazienti con fattori di rischio persistenti.

Per la terapia e la profilassi farmacologica della trombosi venosa è raccomandato fare riferimento alle linee guida: SISET 2003, ACCP 2012; Raccomandazioni–Regione Siciliana- Assessorato della Salute 2011.

Profilassi meccanica

Esistono delle condizioni in cui la profilassi farmacologica non è indicata (es. recente sanguinamento grave, piastrinopenia grave, emorragia cerebrale) in cui è indicata (anche se con scarsa evidenza) la profilassi meccanica che può essere condotta con calze elasto compressive a compressione graduata. Tali calze possono essere usate anche in accompagnamento alla profilassi farmacologica nei pazienti 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 gambaletto o a collant (Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso-Regione Siciliana – Assessorato alla Salute 2011).

INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di intervento	**Indicazioni**
Non applicabile	

PIANO RIABILITATIVO

Tipo di intervento	**Indicazioni**
Psicologico	Sono segnalate problematiche relative allo screening di trombofilia, specie per quanto concerne l'effetto di labelling genetico
Logopedico	Nel caso di esiti (per es. dopo ictus ischemico trombosi venosa cerebrale)
Fisioterapico	Nel caso di esiti (per es. dopo ictus ischemico o trombosi venosa cerebrale)
Aspetti assistenziali	

- **Monitoraggio**

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

TABELLA 1

Esame/Procedura	Indicazioni
PT-INR PTT Attività anti-fattore X attivato D-Dimero Esame emocromocitometrico	Effettuare il/i test appropriati per: - monitorare l'efficacia delle terapie - definire l'eventuale sospensione de trattamento - definire l'eventuale indicazione alla ripresa del trattamento (successivamente alla sospensione della terapia anticoagulante) - in caso di sospetta recidiva
Ecografia/ecodoppler venoso degli arti	- in previsione della sospensione della terapia anticoagulante - nel sospetto di recidiva
TC torace con mezzo di contrasto, TC multistrato per embolia polmonare	- In previsione della sospensione della terapia anticoagulante - nel sospetto di recidiva
Scintigrafia polmonare perfusoria (e, se necessario ventilatoria) per embolia polmonare	- In previsione della sospensione della terapia anticoagulante - nel sospetto di recidiva
TC addome con mezzo di contrasto/ecodoppler per trombosi vasi splancnici	- In previsione della sospensione della terapia anticoagulante - nel sospetto di recidiva
TC, RM, angio-RMN o angiografis cerebrale per trombosi dei seni cerebrali	- In previsione della sospensione della terapia anticoagulante orale - nel sospetto di recidiva
Esofagogastroduodenoscopia	In presenza di segni clinici e/o di laboratorio e/o strumentali di ipertensione portale
Ecocardiogramma con monitoraggio pressioni polmonari	- Annualmente, se pressione arteriosa polmonare (PAP) aumentata alla diagnosi

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

TABELLA 2

Visita specialistica	Indicazioni
Angiologo/Internista (ecodoppler venoso agli arti o all'addome	- A 3 mesi, 6 mesi 1 anno dall'esordio e poi annualmente fino a completa ricanalizzazione - in caso di sospetta recidiva - in previsione di sospensione della terapia anticoagulante
Pneumologo/Cardiologo (in caso di ipertensione polmonare secondaria o infarto miocardio)	- in base alla gravità dell'ipertensione polmonare
Neurologo (in caso di trombosi dei seni venosi cerebrali e stroke)	A 6mesi dell'esordio o in caso di peggioramento clinico
Epatologo/Gastroenterologo (in caso di trombosi splacniche)	A 6 mesi dall'esordio e poi annuale, in base al rischio di ipertensione portale

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

TABELLA 3

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 anticoagulante Farmacovigilanza Valutazione della persistenza di fattori di rischio che condizionano una indicazione alla prosecuzione della terapia anticoagulante

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

REGIONE SICILIANA * Assessorato Regionale della Salute *

Popolazioni a cui l'evento trombotico non fa sospettare la presenza di un disordine ereditario trombofilico (criteri di esclusione).

- Pazienti non selezionati al loro primo episodio di trombosi venosa in sede usuale
- Fattori di rischio noti (immobilizzazione, terapia anticoncezionale e fumo di sigarette etc.)
- Pazienti con trombosi arteriosa (Il trattamento e la prevenzione secondaria dovrebbero essere stabiliti in relazione ai fattori di rischio cardiovascolare).

I test per trombofilia genetica NON sono raccomandati.
Tuttavia la "sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi" può manifestarsi con episodi di trombosi arteriosa e quindi deve essere indagata se questi si manifestano soprattutto in giovane età e in assenza di fattori di rischio.

- Pazienti con trombosi della vena retinica solo dopo consulenza dell'ematologo
- Ricerca nei familiari di pazienti con basso rischio trombofilico (es. eterozigosi per le mutazioni G1691A (Leiden) del Fattore V o G20210A del gene della Protrombina).
- Donne asintomatiche prima del concepimento assistito o in corso di iperstimolazione ovarica dopo consulenza dell'ematologo.
- Pazienti non selezionati con trombosi venosa agli arti inferiori
- Pazienti con trombosi correlate a presenza di catetere Venoso Centrale (CVC)

Bibliografia essenziale

1) ACCP GUIDELINES. ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES. Gordon H. Guyatt , MD, FCCP ; Elie A. Akl , MD, PhD, MPH ; Mark Crowther , MD ; David D. Gutterman, MD, FCCP; Holger J. Schünemann, MD, PhD, FCCP; for the American *College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel.* CHEST 2012; 141(2)(Suppl):7S–47S

2) Betti S, Boccia A, Boccia S, Casella C, Ciminello A, Cocchella A, et al. HTA of genetic testing for susceptibility to venous thromboembolism in Italy. Italian Journal of Public Health 2012;9(2 (Suppl. 1).

3) Boccia S, Simone B, Gualano MR, Agodi A, Coviello D, Dagna Bricarelli F, Dallapiccola B, Di Maria E, Genuardi M, Ricciardi W. La Genomica in Sanità Pubblica sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione. IJPH - 2012, Volume 9, Number 1, Suppl. 1. P. S1-S43. ISSN 1723-7815.

4) Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G, Inherited Thrombophilia: Implications for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism, SeminThrombHemost 2009; 35 (7): 683-694.

5) Dallapiccola B, Torrente I, Agolini E, Morena A, Mingarelli R. A nation wide genetic testing survey in Italy, year 2007. Genetic Testing and Molecular Biomarkers 2010;14(1):17–22.

6) De Stefano V, Rossi E. Institute of Hematology, Catholic University, Rome, Italy Thrombosis and Haemostasis 110.4/20, 2013

7) Gohil R, Peck G, Sharma P, The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls, Thromb Haemost 2009; 102 (2): 360-70.

8) Ginsburg D.Genetic risk factors for arterial thrombosis and inflammation.Hematology 2005; 442-4. Network GENISAP.

9) La Genomica in Sanità Pubblica. Sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione, 2011.

10) Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 / Ministero della Salute

11) Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso-Regione Siciliana – Assessorato della Salute 2011. DASOE-Servizio 5-Qualità Governo Clinico e Sicurezza del Paziente.

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

13) Simone B, Mazzucco W, Gualano MR, Agodi A, Coviello D, Dagna Bricarelli F, Dallapiccola B, Di Maria E, Federici A, Genuardi M, Varesco L, Ricciardi W, Boccia S, for the GENISAP Network. The policy of public health genomics in Italy. Health Policy. 2013; 110: 214– 219.

14) Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetethraydrofolatereductase C677T: a meta-analysisinvolving over 11,000 cases and 21,000 controls. Eur J Epidemiol. 2013; 28(8): 621–647.

15) SISET (Società per lo studio dell'emostasi e delle trombosi) Italiana Linee per la diagnosi, la profilassi e la terapiadel tromboembolismo venoso. Haematologica 2003 vol.88 (s18): 27-28.

16) Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. Hematology 2005; 1-12.

17) Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis.Thromb Haemost 2009; 7 (Suppl. 1): 301-4.

18) Trevor Baglin. et al. Clinical guidelines for testing for heritable Thrombophilia: British Journal of Haematology (2010), 149, 209-220.

Appendice 1

DETERMINAZIONE FATTORI PER LA DIAGNOSI DI DISORDINE EREDITARIO TROMBOFILICO

VARIABILE	METODO DI MISURAZIONE CONSIGLIATO
Antitrombina	Funzionale
Proteina C	Funzionale*
Proteina S	Funzionale*
Fibrinogeno	Coagulante (se PT, PTT, TT alterati)
Fattore V Leiden	Test genetico
Protrombina G20210A	Test genetico

* E' preferibile utilizzare il metodo coagulante. Per i test funzionali il difetto deve essere confermato in due occasioni distinte.

Appendice 2

Consulenza Genetica
Premessa

La **consulenza genetica** (CG) è un **processo comunicativo, riconosciuto come prestazione specialistica,** che ha lo scopo di fornire ad individui a rischio per patologie genetiche o alle famiglie in cui è presente una malattia a componente genetica:

- L'inquadramento diagnostico, in collaborazione con eventuali specialisti di branca
- Un' informazione completa sulla condizione patologica e sulla modalità di trasmissione
- Una valutazione del rischio di ricorrenza/occorrenza nella famiglia
- Un'informazione completa sulle opzioni disponibili per la prevenzione, sull'eventuale disponibilità di interventi terapeutico-assistenziali, sulla possibilità di diagnosi prenatale per consentire alle coppie a rischio di prendere delle decisioni consapevoli e responsabili
- La presa in carico del paziente affetto con programmi di follow-up clinico- terapeutico-assistenziale dedicati.

La consulenza genetica deve essere parte integrante del percorso diagnostico, includendo aspetti medici, biologici, psicologici, che coinvolgono non solo un individuo, ma spesso tutta la famiglia. Rappresenta quindi un atto specialistico particolarmente complesso, non solo per la molteplicità degli aspetti e delle finalità, ma anche per le implicazioni di carattere umano e sociale che si sommano a quelle mediche. È condotta dallo specialista in genetica medica o discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente.
La consulenza genetica deve sempre prevedere il rilascio di una relazione scritta contenente tutte le informazioni inerenti l'intero processo.

Offerta del test

La **richiesta di test genetici** sia in epoca prenatale che postnatale e l'introduzione degli esami/screening genetici deve essere subordinata alla dimostrazione della loro validità e utilità clinica.

L'esecuzione del test genetico deve essere sempre preceduta da consulenza genetica.

Il test genetico può essere richiesto esclusivamente da:

- Medico Genetista.
- Specialisti di branca (per l'offerta individuale) (ai sensi di quanto previsto dal "Piano di Genomica in sanità Pubblica" Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica).

Se il test genetico è prescritto dallo specialista di branca, la prescrizione del test deve essere accompagnata da una consulenza scritta dello specialista richiedente e l'esecuzione del test deve essere preceduta da consulenza genetica pre test.
Inoltre la richiesta del test genetico deve essere effettuata ai sensi dei PDTA e/o linee guida vigenti.

Consulenza pre esecuzione test (cod. 89.01)
La consulenza che precede l'esecuzione di un test genetico deve essere eseguita dallo specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire l'appropriatezza del test, le implicazioni cliniche, i limiti, l'attendibilità e la specificità, nonché ad acquisire e/o integrare dati sull'albero genealogico e raccogliere il consenso informato.

Consulenza post-test (cod. 89.7)
Il test genetico deve essere seguito sempre da consulenza genetica. La consulenza post-test deve essere eseguita dal medico specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della

normativa vigente ed è volta a chiarire le implicazioni cliniche/prognostiche dei risultati ed avviare un percorso di follow-up clinico-assistenziale-riabilitativo multispecialistico e multidisciplinare per i pazienti affetti.

Appendice 3

QUALI PAZIENTI/QUALI TEST

Anamnesi Personale positiva per VTE

- Primo episodio di trombosi venosa (non provocata o provocata da fattore di rischio minore es. viaggio) ad un'età inferiore di 50 anni
- Trombosi venosa provocata da terapia con estrogeni ad un'età inferiore di 50 anni
- Trombosi venosa in siti inusuali es. vene cerebrali, mesenteriche

Cosa fare? *Screening trombofilico completo*

Pazienti che sviluppano necrosi cutanea durante terapia con warfarin

Cosa fare? *Proteina C e Proteina S*

Pazienti SENZA storia personale per trombosi ma con storia familiare positiva per trombosi e uno specifico difetto trombofilico

Cosa fare? *Esegui solo il test conosciuto*

NB. La ricerca di casi positivi tra i familiari asintomatici di pazienti con Fattore V Leiden o mutazione del gene della Protrombina NON è indicato tranne in specifiche circostanze.

Pazienti con meno di 60 anni che manifestano una Trombosi arteriosa in assenza di motivazioni

Cosa fare? *Lupus Anticoagulante/Anticorpi Anti-cardiolipina*

Alterazioni della gravidanza

- Morte di uno o più feti morfologicamente normali dopo la 12° settimana di gestazione
- Due o più aborti immotivati prima della 12° settimana di gestazione
- Uno o più nascite prima della 34° settimana di gestazione dovuta a severa pre-eclampsia, eclampsia o insufficienza placentare

Cosa fare: *Screening trombofilico completo* (Il test dovrebbe essere effettuato a distanza di almeno 8 settimane dal più recente aborto/nascita)

Per le decisioni che riguardano la tromboprofilassi in gravidanza:

- Donne con un precedente episodio di VTE (anche causato da minimi fattori provocanti) non correlato a terapia con estrogeni
- Donne asintomatiche senza fattori di rischio sufficienti a dare indicazione alla trombo profilassi ma con storia familiare positiva per VTE in parenti di primo grado (**stato trombofilico sconosciuto**), se la VTE è stata non provocata, provocata da fattori minimi, correlata a gravidanza o a terapia contraccettiva combinata.

Cosa fare? *Screening trombofilico completo*

- Donne asintomatiche senza fattori di rischio sufficienti a dare indicazione alla trombo profilassi ma con storia familiare positiva per VTE in parenti di primo grado (**stato trombofilico conosciuto**), se la VTE è stata non provocata, provocata da fattori minimi, correlata a gravidanza o a terapia contraccettiva combinata.

Cosa fare? *Solo il test per il difetto conosciuto*

Nota:
Per quelle donne per le quali viene presa in considerazione la terapia contraccettiva combinata o terapia ormonale sostitutiva, se hanno un parente di primo con VTE ricorrente o è stato testato per trombofilia genetica ed è risultato positivo allora è suggerito di considerare una contraccezione alternativa o HRT transdermica. Se i familiari non hanno effettuato i tests per trombofilia genetica o se questi sono risultati negativi i test nelle pazienti asintomatiche determinerà una stima di rischio incerto e pertanto non sono raccomandati. Se è presente un familiare di primo grado con trombofilia genetica, una contraccezione alternativa dovrebbe essere comunque presa in considerazione in quanto anche la negatività per i test non esclude l'aumentato rischio di VTE.
I test per la trombofilia genetica possono essere di aiuto nell'assistere pazienti selezionate se una condizione di alto rischio di trombofilia sia stato identificato in familiari sintomatici.

Considerazioni specifiche per la condizione di gravidanza:
Esiste una associazione tra la trombofilia genetica e aborti ripetuti, pre-eclampsia e riduzione della crescita intra-uterina. Tuttavia il ruolo dei farmaci antitrombotici nelle gravidanze successive non è stato stabilito e quindi le decisioni terapeutiche dovrebbero essere prese sulla base della valutazione del rischio clinico e non sulla base dei test per trombofilia genetica. Questo non è valido per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi nella quale il legame con gli aborti ripetuti è ben stabilito.

- Le donne dovrebbero essere valutate per il rischio di trombosi associate a gravidanza prevalentemente in relazione a fattori di rischio clinico.
- Nelle donne asintomatiche in gravidanza con storia familiare positiva per episodi trombotici, i test per trombofilia genetica non sono necessari se la valutazione del rischio clinico è sufficiente per dare indicazione alla trombo profilassi. I test per trombofilia genetica possono essere presi in considerazione in casi selezionati come per esempio se vi sia una storia familiare positiva per episodi trombotici ricorrenti non provocati in vari membri della famiglia.
- La profilassi antitrombotica non dovrebbe essere prescritta ad una donna in gravidanza anche con storia di complicanze in gravidanza SOLO sulla base dei test per trombofilia genetica.

Qualora vi fossero delle incertezze suggeriamo di consultare un ematologo esperto nella gestione di pazienti ostetriche.

REGIONE SICILIANA Ass.to Reg.le Sanità

ESENZIONI (RDG020) PER MALATTIE RARE RELATIVE ALLE ALTERAZIONI TROMBOFILICHE.

1) Chi considerare aventi diritto all'esenzione

Criterio generale: Secondo la legge n° 160 del 12.7.2001 vengono definite malattie rare eredo-familiari quelle con una frequenza nella popolazione generale inferiore a 5:10.000 o, in alternativa, con elevato peso assistenziale (a carico dell'assistito).

Per quanto riguarda lo RDG020, secondo il suddetto criterio della prevalenza nella popolazione devono essere considerati da esentare i portatori di:

a) **omozigosi per la mutazione fattore V Leiden (R506Q)**

b) **omozigosi per la mutazione G20210A della protrombina**

c) **difetti combinati in forma eterozigote delle due mutazioni**

d) **deficit di antitrombina**

e) **difetti combinati di una delle condizioni suddette insieme a deficit congenito di Proteina C o di Proteina S**

f) **portatori di deficit congenito di Proteina C o di Proteina S con livelli di proteina C o S inferiori al 30%**

2) Quali prestazioni debbono essere esentate

a) Test diagnostici periodici, relativi al rischio pro-trombotico (se indicati e prescritti dai Centri referenti)

b) Visite specialistiche per sospetta (o accertata) patologia trombotica e suo follow-up

c) Visite specialistiche (ginecologica, ematologica, angiologica, ecc) per rischio, o sospetta o accertata presenza di patologia della gravidanza

3) Quali familiari considerare esenti per la diagnosi di presenza/esclusione delle alterazioni trombofiliche secondo il panel di esami sotto riportato (R99)

Tutti i consanguinei di primo grado (genitori, fratelli, figli).

N.B. Il panel di esami per trombofilia ereditaria, compresi nell'esenzione R99, deve comprendere solamente la ricerca delle alterazioni congenite che hanno evidenza di essere un rilevante fattore di rischio per trombosi (Appendice 1).

REGIONE SICILIANA * Assessorato della Sanità *

Hanno partecipato alla stesura del PDTA:

- Prof.ssa Antonella Agodi
Dipartimento GF Ingrassia
Università di Catania
Via S. Sofia, 87
Comparto 10 Edificio C, 95123 CT
Email: agodia@unict.it

- Dr Sebastiano Bianca
Servizio di Genetica Medica, Centro di Riferimento per la Prevenzione, la Diagnosi e la Cura delle Malattie Genetiche Rare
Dipartimento Materno Infantile
Presidio Ospedaliero Garibaldi-Nesima
Via Palermo 636, 95122 CATANIA
Email: sebastiano.bianca@tiscalinet.it

- Dr Francesco Costantino
UOC Medicina trasfusionale
AO per l'emergenza Cannizzaro Catania
email: cofra750@yahoo.it

- Dr Gaetano Giuffrida
Divisione Clinicizzata di Ematologia Sezione Trapianto di Midollo Osseo
Centro di Riferimento Regionale Malattie Rare della Coagulazione nel bambino e nell'adulto
AOU "Policlinico Vittorio Emanuele" - Presidio Ospedaliero Ferrarotto
Via Citelli 6, 95124 Catania
email: gaegiuffrida@gmail.com

- Dott.ssa Angela Ragusa
UOC Laboratorio Centralizzato Settore Genetica Molecolare
AOU "Policlinico - Vittorio Emanuele" di Catania
via S.Sofia, 78 - 95123 Catania
email: a.ragusa@ao-ve.it

- Prof Sergio Siragusa
Scuola di Specializzazione in Ematologia
Cattedra ed U.O. di Ematologia con trapianto
Centro di Riferimento Regionale per le coagulopatie rare nel bambino e nell'adulto
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS)
Università degli Studi di Palermo
via del Vespro 127, I-90127 Palermo
e-mail: sergio.siragusa@unipa.it