

OPINIONE DELL'ESPERTO

Usi ed abusi dello screening per trombofilia ereditaria

Valeria Rossetto, Valentino Moretti.

UOC Medicina interna, ospedale S. Antonio di S. Daniele del Friuli

valeria.rossetto@hotmail.it

Abstract

Lo screening per trombofilia è uno strumento diagnostico frequentemente utilizzato, ma capita di chiedersi quali siano state le aspettative che hanno spinto un medico (qualche volta un paziente) a richiederlo. Raramente infatti dal risultato dello screening deriva una modifica della gestione clinica del paziente e – qualche volta – derivano decisioni perlomeno discutibili e non sostenute dalle evidenze disponibili.

Sottoporre una persona a screening per trombofilia è un atto non privo di importanti implicazioni economiche, psicologiche e mediche; è quindi di fondamentale importanza razionalizzare l'uso di questo test che, quando sviluppato nei giusti contesti, può rivelarsi di grande utilità.

Lo scopo del presente articolo è quello di indicare, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, le situazioni in cui sia appropriata la ricerca di uno stato trombofilico, quali siano i test da eseguire ed in quali momenti eseguirli. Il tentativo è quello di definire i contesti in cui il riscontro di trombofilia influenzi le condotte terapeutiche.

Introduzione

Il 40% circa degli eventi tromboembolici venosi è sotteso da una condizione di trombofilia ereditaria o acquisita¹. Non è scontato però affermare che l'identificazione del tipo di trombofilia sottostante possa modificare la storia clinica del paziente².

Studi condotti su familiari di pazienti trombofilici con storia di tromboembolismo venoso (TEV) hanno permesso di identificare una forte associazione tra TEV e deficit di inibitori naturali della coagulazione quali antitrombina (AT), proteina C (PC) e proteina S (PS) con odds ratio nell'ordine di 10-20³. La mutazione del fattore V Leiden⁴ (FVL) e della variante G20210A della protrombina⁵ presentano invece una spinta trombotica più moderata se presenti in eterozigosi e molto più elevata se presenti in omozigosi o co-presenti in eterozigosi (doppia eterozigosi FVL+variante protrombinica)^{6,7}.

Alcuni fattori di rischio ereditari predisponenti al TEV sono emersi più recentemente ma il loro ruolo è più controverso:

- *incremento dei fattori della coagulazione*: livelli persistentemente elevati di fattore VIII sono un fattore di rischio indipendente di TEV con un OR di circa 5⁸. Non è stata identificata alcuna mutazione genetica che ne sia alla base seppure non se ne escluda una componente ereditaria. L'incremento dei livelli di fattore II, IX e XI determina un aumento più modesto del rischio trombotico⁹. Tuttavia non vi è una standardizzazione nella misurazione dei livelli plasmatici dei fattori né nella definizione dei livelli soglia che permettano di identificare i soggetti a più alto rischio trombotico¹⁰.
- *Polimorfismo 4G/5G del PAI-1, aplotipo H2 del fibrinogeno, polimorfismo del TFPI*: potrebbero associarsi ad un modesto incremento del rischio trombotico ma le evidenze a questo proposito sono controverse e deboli^{11,6}
- *Polimorfismo del gene MTHFR C677T e A1298C*: la mutazione genetica non ha alcun impatto sul TEV indipendente dai livelli di omocisteina⁷ e non andrebbe pertanto ricercata.

Lo screening per trombofilia alla luce di ciò, dovrebbe limitarsi alla ricerca delle seguenti condizioni, ereditarie ed acquisite, per le quali vi è una sicura e ben determinata associazione al TEV, riportata nella tabella 1:

- deficit di AT, PS, PC
- FVL e variante protrombinica
- Lupus anticoagulant (LAC)
- Anticorpi anticardiolipina (ACA) ed anti β 2 GPI : significativi se presenti a medio-alto titolo (> 40U/ml) e persistenti ad un controllo eseguito a 12 settimane di distanza dal primo.

Tab1⁸

Trombofilia	Prevalenza nella popolazione generale	RR di TEV
Deficit AT	0.02-0.17	10-20
Deficit PC	0.14-0.5	7-10
Deficit PS	0.1-1	5-10
FVL eterozigote	3-5	3-8
FVL omozigote	0.004-0.065	9-80
Var. protrombinica eterozigote	1-3	2-3
Var. protrombinica eterozigote	0.001-0.012	ND
Doppia eterozigosi FVL/Var. protrombinica	0.1-0.022	9-20

È necessario considerare che la genetica non fornisce un modello dicotomico a cui fare riferimento per individuare il paziente ad alto rischio di TEV o di recidiva trombotica.

Il tromboembolismo venoso è infatti un fenomeno multifattoriale in cui la trombofilia ereditaria è solo uno degli attori possibili, che si esprime in virtù di una sua interazione con altri fattori genetici ed ambientali.

Anche a causa di ciò, la penetranza di una stessa mutazione varia tra individuo ed individuo tanto che all'interno della stessa famiglia ci sono soggetti portatori di difetto che sviluppano trombosi e soggetti che restano asintomatici per tutta la vita.

Anche all'interno della popolazione generale la stessa mutazione determina fenotipi molto diversi perché i geni tendono a co-segregare e ad interagire tra loro in maniera imprevedibile.

Queste considerazioni per dire che, se il rischio di un primo evento trombotico e delle sue recidive è determinato solo in parte dalla predisposizione genetica, **lo screening per trombofilia ereditaria sarà uno strumento utile a modificare l'atteggiamento terapeutico solo in casi particolari e solo a questi ne andrebbe riservato l'utilizzo.**

Il presente articolo si propone dunque di razionalizzare l'uso di questo strumento diagnostico, non privo di implicazioni economiche e psicologiche, analizzando diversi **scenari clinici nei quali viene frequentemente prescritto:**

- paziente con trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP)
- paziente con trombosi in sedi inusuali
- familiare asintomatico di paziente con trombosi

- paziente asintomatico privo di familiarità per TEV esposto a fattori di rischio trombotico (gravidanza, terapia estroprogestinica (TE), interventi chirurgici minori)
- donna con complicanze gravidiche placenta mediate
- paziente con trombosi arteriose

Paziente con trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP)

In un paziente in cui l'evento trombotico si sia già verificato, l'eventuale esecuzione dello screening è finalizzata ad orientare la gestione della profilassi secondaria, ossia la durata della terapia.

Quest'ultima dipende dal rischio di recidiva che a sua volta correla sia con le caratteristiche del paziente che con le circostanze in cui è avvenuto l'evento trombotico.

È infatti più prona a recidivare una trombosi prossimale rispetto alla distale^{12,13}, una EP rispetto ad una TVP¹⁴, una recidiva rispetto ad un primo evento ed una trombosi idiopatica rispetto ad una secondaria¹⁵.

In particolare, l'incidenza di recidiva ad un anno da un primo evento trombotico, è pari a 1% se la trombosi era secondaria a chirurgia, 5% se secondaria ad altri fattori di rischio rimovibili non chirurgici, 10% se l'evento era idiopatico. A 5 anni il rischio triplica rispetto al primo anno, con un'incidenza di recidive della trombosi idiopatica pari al 30%¹⁶.

Questo dato è sufficiente a far supportare, da parte delle ultime linee guida, l'estensione a lungo termine della profilassi secondaria in chi abbia avuto una trombosi o un'embolia polmonare idiopatica, indipendentemente dalla presenza o meno di trombofilia ereditaria¹⁷. È stata peraltro dimostrata una modesta associazione tra trombofilia ereditaria, in particolare tra le espressioni più prevalenti nella popolazione generale, FVL e variante protrombinica, e rischio di recidiva trombotica, che risulta in questi casi essere aumentato di circa 1,5 volte¹⁸.

Ha dunque senso eseguire lo screening in pazienti con trombosi ricorrenti o in giovane età (< 50 aa), non per decidere se e quando sospendere la terapia ma per individuare familiari di primo grado trombofilici che potrebbero meritare la profilassi se esposti a situazioni normalmente considerate a basso rischio trombotico (chirurgia minore o gravidanza).

Il test è indicato inoltre in donne in età fertile con TEV secondario, che quindi andranno a sospendere la terapia dopo la fase acuta, in quanto il riscontro di trombofilia ereditaria condiziona la loro profilassi in gravidanza.

Paziente con trombosi in sedi inusuali

Trombosi venosa cerebrale

La trombosi dei seni venosi cerebrali si associa a trombofilia nel 34% dei casi¹⁹. L'incidenza di recidiva di trombosi venosa cerebrale è bassa e l'incidenza di TEV dopo la sospensione della terapia è inferiore al 3%^{20,21}. Il sesso maschile, una storia personale di TEV e la trombofilia ereditaria sembrano essere gli unici fattori di rischio associati ad un aumento del rischio di recidiva²⁰.

In assenza di studi randomizzati volti a definire la durata ottimale della terapia, le linee guida AHA/ASA 2011 si rifecero alle indicazioni allora vigenti per le trombosi venose profonde e l'embolia polmonare, dando indicazione ad una terapia di 3-6 mesi in presenza di fattori di rischio rimovibili e 6-12 mesi per le trombosi idiopatiche. Solo in caso di recidive o di trombofilia severa sottostante (omozigosi per FVL o variante protrombinica, doppia eterozigosi, deficit di AT, PC o PS, anticorpi antifosfolipidi) venne data indicazione ad una terapia a lungo termine²².

In questo contesto l'esito dello screening può modificare la gestione del paziente e ne è dunque giustificata l'esecuzione.

Trombosi splancniche

Anche per quanto concerne le trombosi splancniche non è standardizzata la durata ottimale della terapia. Considerato l'ampio spettro di contesti in cui la trombosi si può sviluppare (pazienti cirrotici e non, presenza o meno di ipertensione portale con relativo rischio di sanguinamento ecc), la terapia va adattata al singolo paziente.

Vi è un indubbio aumento del rischio trombotico associato alla presenza di FVL e variante protrombinica^{23,24}. Il deficit di inibitori della coagulazione invece, essendo essi di sintesi epatica, potrebbe essere causa ma anche conseguenza della trombosi e la loro misurazione è di dubbia utilità.

Considerata la potenziale gravità di una recidiva in questo distretto venoso, in genere si suggerisce di estendere l'anticoagulazione a lungo termine in presenza di trombofilia ereditaria o acquisita^{25,26}. Anche in questo contesto è dunque utile eseguire lo screening trombofilico.

Familiare asintomatico di paziente con TEV

Il riscontro di uno stato trombofilico in un parente di primo grado di un paziente con TEV può indurre ad instaurare una profilassi laddove normalmente non verrebbe applicata.

Il riscontro di trombofilia ereditaria o di anticorpi antifosfolipidi costituisce un'indicazione alla profilassi primaria del TEV durante la gravidanza e/o il puerperio²⁷. Le diverse linee guida formulate nell'ultimo decennio (Società italiana di Emostasi e Trombosi, Royal College of obstetricians and gynaecologists, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, American College of Chest Physicians, ecc)^{28,29,30,31,32,33} non danno un messaggio univoco su come condurre la profilassi in presenza dei vari difetti trombofilici, ma esula dallo scopo del presente articolo affrontare questo tema.

Uno screening con esito positivo (presenza di trombofilia) dovrebbe indurre a profilassare il paziente in situazioni normalmente a basso rischio trombotico (es. chirurgia minore) e a scoraggiare l'uso di terapia estroprogestinica a scopo contraccettivo.

Tuttavia, in questi contesti, la familiarità in se stessa determina un aumento di circa due volte del rischio trombotico^{34,35}, dato sufficiente ad optare per l'atteggiamento appena suggerito rendendo superflua ed addirittura fuorviante la ricerca di trombofilia ereditaria. Uno screening negativo potrebbe infatti indurre a sottovalutare il rischio trombotico del paziente, quando invece la trombofilia clinicamente evidente di una famiglia può essere determinata anche da difetti a noi ancora ignoti che co-segregano con quelli comunemente ricercati e che potrebbero risultare assenti allo screening.

Nei familiari di primo grado dei pazienti con TEV, ha senso dunque eseguire lo screening per orientare la profilassi primaria, con l'attenzione però ad una interpretazione critica anche dell'eventuale risultato negativo.

Paziente asintomatico esposto a fattori di rischio trombotico

L'indicazione con cui lo screening viene richiesto più frequentemente in pazienti senza familiarità né storia di TEV, è in vista dell'assunzione di terapia estroprogestinica (TE).

La combinazione di TE e FVL determina un aumento del rischio trombotico di 20-30 volte rispetto alle coetanee non trombofiliche che non assumono contraccettivi combinati.

L'aumento del rischio è però modesto se viene espresso in valore assoluto: considerando che l'incidenza di TEV in donne giovani non trombofiliche è pari a 1/10000, l'eterozigosi per il FVL o la variante protrombinica associata a TE porterà ad un'incidenza annua di TEV pari a circa 30/10000³⁶, cosa che non dovrebbe determinare una

controindicazione assoluta alla TE. L'essere a conoscenza dell'esito dello screening mette quindi sicuramente la donna nella condizione di fare una scelta più consapevole ma sarebbe auspicabile discutere con l'interessata le eventuali implicazioni del risultato dello stesso, e concordare con lei, alla luce di queste, se eseguirlo o meno.³⁷ Nel caso la decisione condivisa fosse quella di rinunciare alla TE sarà indispensabile associare un counselling su modalità alternative di contraccezione.

Il deficit di inibitori naturali della coagulazione si associa ad un significativo aumento del rischio trombotico e costituisce una controindicazione all'uso di estroprogestinici³⁸ ma la resa diagnostica di uno screening generalizzato finalizzato al loro riscontro in donne asintomatiche e prive di familiarità è molto bassa.

Non è quindi indicata l'esecuzione dello screening in donne asintomatiche senza familiarità per TEV, in vista della gravidanza o dell'assunzione di TE.

Donna con complicanze gravidiche placenta mediate

Le complicanze gravidiche (preeclampsia/eclampsia, sindrome HELLP, ritardo di crescita intrauterino, aborti ricorrenti, abruptio placentae, morte intrauterina del feto) si associano spesso al riscontro anatomopatologico di trombosi a livello dei vasi placentari, cosa che induce a pensare che l'ipercoagulabilità indotta da una trombofilia ereditaria o acquisita, sia alla base di questo fenomeno³⁹.

Molti gruppi hanno descritto un'associazione tra trombofilia ereditaria e complicanze gravidiche e queste ultime sono tra i criteri diagnostici della sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)⁴⁰.

Tuttavia nel corso degli anni, a causa dell'eterogeneità per criteri di inclusione degli studi pubblicati, sono emersi risultati contrastanti e l'entità dell'associazione tra trombofilia ereditaria e complicanze gravidiche è tuttora controversa.

Anche a fronte di una correlazione tra trombofilia ereditaria e complicanze gravidiche, l'efficacia della profilassi antitrombotica nel prevenirle resta dubbia⁴¹.

Il trial TIPSS ha escluso un vantaggio della profilassi con LMWH rispetto a placebo nel ridurre gli aborti e le complicanze placenta mediate in donne trombofiliche,⁴² in particolare se portatrici del FVL.

Gli studi che suggeriscono un ruolo dell'eparina nel prevenire le recidive di pre-eclampsia severa o il ritardo di crescita intrauterino, hanno bassa numerosità campionaria e sono gravati da difetti metodologici.

E' in corso uno studio prospettico randomizzato (ALIFE2 study) in cui donne con trombofilia ereditaria ed aborti ricorrenti vengono randomizzate a ricevere o meno una profilassi con LMWH. I risultati potranno chiarire se vi sia un ruolo o meno della profilassi nella prevenzione delle complicanze gravidiche; al momento attuale, anche in presenza di trombofilia ereditaria, non ci sono forti evidenze a supporto della profilassi.

Al contrario, per quanto riguarda la trombofilia acquisita, in donne con aborti ricorrenti ed APS, numerosi studi hanno dimostrato un netto vantaggio di una profilassi con eparina non frazionata (LMWH) associata ad aspirina (ASA) rispetto a sola ASA o placebo in termini di aumento del numero di nati vivi^{43,44}.

Di qui l'indicazione da parte delle linee guida CHEST e della Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, a trattare con ASA + LMWH le donne con APS^{45,46}, e la ragionevole indicazione a ricercare gli anticorpi antifosfolipidi in donne con pregresse complicanze ostetriche.

Paziente con trombosi arteriose

Mentre ci sono solide evidenze a supporto di un'associazione tra infarto miocardico ed anticorpi antifosfolipidi, non ci sono forti elementi a supporto di un'associazione tra trombofilia ereditaria e complicanze cardiovascolari arteriose.⁴⁷ La ricerca di condizioni trombofiliche nel contesto di patologia trombotica arteriosa, non altrimenti spiegata, dovrebbe limitarsi quindi alla ricerca degli anticorpi antifosfolipidi (significativi per livelli almeno moderatamente elevati di anticorpi anticardiolipina e anti Beta2 glicoproteina I).

Conclusioni

Il 40% dei pazienti con TEV presenta una predisposizione genetica a tale patologia ma raramente il risultato di uno screening per trombofilia ereditaria incide sulla gestione clinica del paziente.

Questo accade, e vi è dunque un razionale nella ricerca di trombofilia ereditaria e acquisita nei seguenti casi:

- Donne in età fertile con TEV secondario, in quanto l'eventuale presenza di trombofilia costituisce un'indicazione alla profilassi primaria del TEV in gravidanza e/o nel puerperio.
- Pazienti con trombosi in sedi inusuali in quanto il riscontro di trombofilia costituisce un'indicazione alla terapia anticoagulante a lungo termine.

- Familiari di primo grado di pazienti trombofilici o con TEV ricorrente o in giovane età, in quanto l'eventuale presenza di trombofilia ereditaria costituisce un'indicazione alla profilassi primaria del TEV in situazioni normalmente considerate a basso rischio trombotico (chirurgia minore, gravidanza e/o puerperio) e costituisce una controindicazione alla terapia estroprogestinica in caso di riscontro di trombofilia "maggiore".
- La ricerca di anticorpi antifosfolipidi è indicata, oltre che nelle situazioni di cui sopra, in donne con complicanze gravidiche non riconducibili a patologie organiche. Questo perchè la loro presenza costituisce un'indicazione alla profilassi primaria delle complicanze gravidiche e tromboemboliche nel corso della gravidanza e del puerperio.

Lo screening per trombofilia ereditaria non modifica la gestione del paziente e non andrebbe dunque prescritto nei seguenti casi:

- Paziente con TEV a fini decisionali relativi alla durata della terapia.
- Paziente asintomatica e priva di familiarità per TEV, in vista dell'assunzione della terapia estroprogestinica o in vista di una gravidanza.
- Paziente con problematiche arteriose
- Paziente con complicanze gravidiche (in cui invece è opportuno escludere una Sindrome da anticorpi antifosfolipidi)

Lo screening non andrebbe eseguito in fase acuta, in quanto potrebbero risultare falsamente ridotti gli inibitori naturali della coagulazione, bensì a tre mesi dall'evento trombotico. Non va eseguito in corso di TAO in quanto PC e PS sono vitamina k dipendenti. Non è noto quanto la terapia con inibitori diretti della coagulazione (ODI) possa interferire con lo screening. Andrebbe dunque eseguito in corso di terapia con eparina a basso peso molecolare, subito prima della somministrazione del farmaco, ad almeno un mese dalla sospensione di TAO o ODI.

- 1 Dahlbäck B. (2008) Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*, 112, 19–27.
- 2 Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008; 143: 321-335.
- 3 De Visser MC, van Minkelen R, van Marion V et al. Genome-wide linkage scan in affected sibling pairs identifies novel susceptibility region for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1474–1484.
- 4 Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004–1008.
- 5 Danckwardt S, Hartmann K, Gehring NH et al. 3' end processing of the prothrombin mRNA in thrombophilia. *Acta Haematol* 2006; 115: 192–197.
- 6 Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 459-464.
- 7 Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009; 113: 5314-5322.
- 8 Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 11(2): 114–128.
- 9 Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 1–12. Epub 24 November 2005
- 10 Bauer KA. Duration of anticoagulation: applying the guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 2010: 210–215.
- 11 Varga EA, Kujovich JL. Management of inherited thrombophilia: guide for genetics professionals. *Clin Genet*. 2012 Jan;81(1):7-17.
- 12 Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding duration of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping therapy: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011;342:d3036.
- 13 Baglin T, Douketis J, Tosetto A, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2436-2442.
- 14 Eichinger S, Waltermann A, Minar E et al., Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Archives of internal medicine*. 2004; 164: 92-96
- 15 Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-153.

- 16 Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710-1716.
- 17 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e419S-94S.
- 18 Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:150-5
- 19 Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35:664–670
- 20 Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood* 2006; 108: 1129–34.
- 21 Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM, Battaglioli T, Previtali E, Mannucci PM. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. *Circulation* 2010; 121: 2740–6
- 22 Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr., Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158–1192.
- 23 Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case control study. *Blood* 2000;96:2364-2368
- 24 Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005;41:603-608
- 25 Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis – new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1-9.
- 26 Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, et al; Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver International*. 2006;26:512-519
- 27 Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):697-706.
- 28 Lussana F, Dentali F, Abbate R, et al.; Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SIST). *Thromb Res* 2009; 124: e19-25.
- 29 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Reducing the risk. Green-top Guideline No. 37a, 2009. Available at www.rcog.org.uk.

- 30 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline. SIGN publication no. 122, 2010.
- 31 Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins— Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 730-740.
- 32 Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al.; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e691S-736S.
- 33 McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al.; Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012; 52: 3-13.
- 34 Sørensen HT, Riis AH, Diaz LJ, et al. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 320-324.
- 35 Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 610-615.
- 36 Middeldorp S. [Evidence-based approach to thrombophilia testing](#). *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Apr;31(3):275-81
- 37 Consensus Conference 2009: prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estrogeni in età riproduttiva. http://www.snlg-iss.it/cms/files/CC_trombofilia_def.pdf
- 38 Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C and protein S deficiency taking oral contraceptive medication: the GTH Study Group on Natural Inhibitors. *Thromb Haemost* 1994;71: 548-52
- 39 Weiner Z, Younis JS, Blumenfeld Z, Shalev E. Assessment of uterine placental circulation in thrombophilic women. *Semin Thromb Hemost*, 2003; 29:213-8.
- 40 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4(2):295–306.
- 41 Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications. *ASH Education Book* December 5, 2014 vol. 2014 no. 1 393-399
- 42 Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch a; Sermer M, Clement AM, Coat S, Chan WS, Said J et al. Antepartum Dalteparin versus no antepartum Dalteparin for the prevention of

pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open label randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 1673-83.

43 Rai R, Cohen H, Dave M, and Regan L (1997) Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 314(7076):253–257.

44 Ziakas PD, Pavlou M, and Voulgarelis M (2010) Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 115(6):1256–1262

45 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2011) The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline No 17 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London).

46 Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. (2012) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (ninth edition). *Chest* 141(2 Suppl):e691S–e736S.

47 Boekholdt SM, Kramer MHH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 588-596