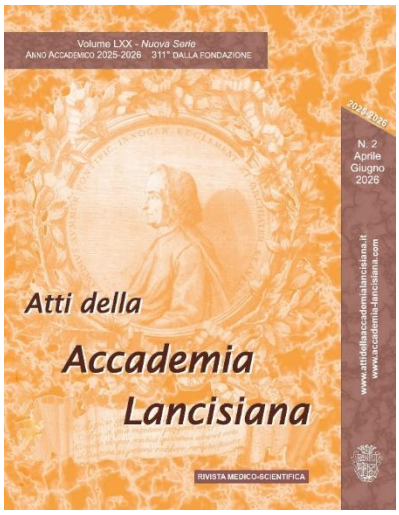

Atti della Accademia Lancisiana

Anno Accademico 2025-2026
Vol. 70, n° 2, Aprile - Giugno 2026

Corso ECM: "La gamba gonfia"

10 febbraio 2026

La trombosi venosa profonda

F. Pomella, P. Mollo

Sommario
La trombosi venosa profonda (TVP) rappresenta una patologia multifattoriale in cui fattori genetici e acquisiti interagiscono nel determinare il rischio tromboembolico. Le trombofilie ereditarie costituiscono un importante elemento predisponente, soprattutto nei casi di tromboembolismo venoso (TEV) non provocato, ricorrente o in età giovanile. Tuttavia, l'utilità clinica del *testing* trombofilico rimane oggetto di dibattito. Questo articolo analizza i principali fattori genetici associati alla TVP, il loro peso relativo nel contesto del rischio globale e le indicazioni cliniche al *testing* secondo le più recenti evidenze e linee guida internazionali, con particolare attenzione alla pratica angiologica.

Introduzione
La TVP e il TEV costituiscono una delle principali cause di morbilità e mortalità cardiovascolare. L'incidenza aumenta significativamente con l'età e in presenza di fattori di rischio acquisiti; tuttavia, una quota rilevante di eventi, in particolare di quelli non provocati, è sostenuta da una predisposizione genetica. L'identificazione dei determinanti genetici del TEV ha ampliato la comprensione della patogenesi trombotica, ma ha sollevato anche interrogativi sull'appropriatezza del *testing* e sul suo impatto decisionale nella gestione clinica.

Fattori di rischio del tromboembolismo venoso
Il rischio di TEV deriva dalla combinazione di fattori demografici, clinici, ambientali e genetici. La coesistenza di più fattori comporta un incremento esponenziale della probabilità di evento trombotico.

Fattori di rischio acquisiti

Tra i principali fattori acquisiti si annoverano:

- età avanzata, obesità e fumo;
- neoplasie maligne e chemioterapia;
- insufficienza cardiaca e respiratoria;
- malattie infiammatorie croniche e sindrome da anticorpi antifosfolipidi;
- chirurgia maggiore, traumi, immobilizzazione prolungata;
- terapie estrogeniche, gravidanza e puerperio;
- infezioni sistemiche gravi, inclusa l'infezione da SARS-CoV-2.

La stratificazione del rischio nei pazienti ospedalizzati è fondamentale: le raccomandazioni attuali indicano uno *screening* sistematico del rischio tromboembolico entro 24 ore dal ricovero.

Classificazione per gravità del rischio

Occorre tuttavia considerare che ogni tipologia di difetto genetico impatta in modo diverso sul rischio di avere un evento tromboembolico. I fattori di rischio TEV vengono comunemente distinti in minori, moderati e severi. Particolare rilevanza clinica assumono i fattori severi, come precedenti episodi di TEV, trombofilie gravi e sindrome da anticorpi antifosfolipidi, che influenzano in modo significativo le decisioni terapeutiche e preventive. Le trombofilie ereditarie rappresentano condizioni genetiche che alterano l'equilibrio emostatico, favorendo uno stato pro-coagulante. Tra quelle a più alto rischio vi sono:

- *Deficit di Antitrombina III*: raro nella popolazione generale, ma associato a un rischio trombotico venoso fino a 25–50 volte superiore;
- *Deficit di Proteina C e Proteina S*: trasmissione autosomica dominante, con aumento del rischio trombotico stimato tra 7 e 12 volte.

Queste condizioni, sebbene poco frequenti, sono clinicamente rilevanti per l'elevato rischio trombotico e per l'impatto sulle scelte terapeutiche a lungo termine.

Le trombofilie genetiche più comuni sono rappresentate da:

- *Mutazione del Fattore V Leiden*: la più comune trombofilia ereditaria nella popolazione caucasica; il rischio di TEV aumenta da 3 volte negli eterozigoti fino a valori estremamente elevati negli omozigoti;
- *Mutazione della Protrombina G20210A*: associata a un incremento del rischio trombotico di circa 2–5 volte.

Queste mutazioni rendono ragione di una quota percentuale significativa di eventi TEV, soprattutto nei pazienti giovani e negli eventi non provocati. Il tema dell'**omocisteina** genera spesso confusione, anche tra i clinici; considerata per anni fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari, nel tempo il suo peso clinico si è progressivamente ridimensionato. Numerosi studi osservazionali hanno dimostrato un'associazione tra iperomocisteinemia e rischio aumentato di TVP, in particolare per eventi non provocati. Tuttavia, *trial* randomizzati non hanno evidenziato una riduzione significativa degli eventi trombotici con la terapia vitaminica di supplementazione. Non è raccomandato il dosaggio dell'omocisteina di routine ma va riservato ai seguenti casi: TVP o embolia polmonare in età inferiore ai 50 anni, ictus ischemico o TIA in giovane età, arteriopatia obliterante periferica precoce.

Polimorfismi e GWAS

Gli studi di associazione *genome-wide* hanno dimostrato che il rischio ereditario di TEV non è spiegato esclusivamente dalle trombofilie classiche. Varianti comuni a basso impatto, coinvolte nella coagulazione, fibrinolisi e funzione endoteliale, contribuiscono in modo cumulativo alla predisposizione trombotica.

Livelli plasmatici geneticamente influenzati

Livelli elevati di fattore VIII rappresentano un fattore di rischio indipendente per TEV e recidiva trombotica. Sebbene esista una componente genetica, tali livelli possono essere influenzati anche da fattori acquisiti, rendendo complessa l'interpretazione clinica.

Indicazioni al testing trombofilico: evidenze e linee guida

Le linee guida ASH 2023 raccomandano un approccio selettivo al *testing* trombofilico. Il test non è indicato nella popolazione generale né prima dell'uso di contraccettivi orali combinati.

Quando è indicato eseguire il test:

- TEV non provocato in età giovane (< 50 anni);
- TEV ricorrente o in sedi inusuali;

- forte storia familiare di trombosi o trombofilia ad alto rischio;
- pianificazione di gravidanza in donne con storia familiare significativa.

Quando non è raccomandato il test:

- TEV provocato da fattori transitori maggiori;
- screening routinario di familiari asintomatici;
- screening pre-contraccettivo nella popolazione generale.

Il *testing* dovrebbe essere eseguito lontano dalla fase acuta e dopo almeno tre mesi dalla sospensione della terapia anticoagulante, ad eccezione dei test genetici, che non sono influenzati dall'anticoagulazione.

Discussione

Nel contesto angiologico, il valore del *testing* trombofilico risiede non tanto nella diagnosi eziologica fine a sé stessa, quanto nella capacità di influenzare il *management* clinico: durata dell'anticoagulazione, profilassi in situazioni ad alto rischio, *counseling* familiare e scelte contraccettive.

L'evoluzione del concetto di ereditarietà complessa impone una visione integrata del rischio trombotico, in cui genetica e fattori acquisiti vengono valutati congiuntamente.

Conclusioni

La TVP è una patologia multifattoriale in cui i fattori genetici giocano un ruolo cruciale ma non esclusivo. Le trombofilie ereditarie devono essere interpretate all'interno di un contesto clinico complesso. Un *testing* mirato, guidato da indicazioni cliniche precise, rappresenta oggi l'approccio più razionale ed efficace nella pratica angiologica.

BIBLIOGRAFIA

Aday AW, Duran EK, Van Denburgh M, et al. Homocysteine Is Associated With Future Venous Thromboembolism in 2 Prospective Cohorts of Women. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2021;41:2215-24.

Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol 2015;12:464-74.

Lindström S, Smith EN, van Hylckama Vlieg A, et al. Genomic and transcriptomic association studies identify 16 novel susceptibility loci for venous thromboembolism. Blood 2019;134:1645-57.

Mahmoodi BK, Cushman M, Næss IA, et al. Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors With Venous Thromboembolism: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies. Circulation 2017;135:7-16.

Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. Blood Adv 2023;7:7101-38.

Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999;353:1167-73.

Teymoori S, Dezfouli M, Feizi A, Hashemi H, Shirzadi M. Association between elevated plasma levels of factor VIII and risk of recurrent venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Thrombolysis 2026;59:95-109.

Dott.ssa Federica Pomella, Angiologo, Clinica Priv. Accreditata Villa Gioia, Sora (FR); Studio Spec. Galeno, Colleferro (RM)

Prof. Pierluigi Edgard Mollo, Angiologo, Gruppo INI Div. Città Bianca, Veroli (FR); Studio Angiologico Via Dante 54 Anagni (FR); Studio Galeno, Colleferro (RM)

Per la corrispondenza: federicapomella0967@gmail.com; pierluigi.mollo@libero.it