



Gestione del Rischio Indagine Predittiva

L'emostasi è un delicato processo che deriva dall'equilibrio di fattori proaggreganti e antiaggreganti. Tale equilibrio è mantenuto da una serie di fattori ambientali e genetici.

La trombofilia è un disordine associato a uno stato di persistente ipercoagulabilità e tendenza alla trombosi causato da un spostamento dell'equilibrio emostatico verso uno stato procoagulante.

La gravidanza comporta di per sé una fisiologica modificazione del sistema emocoagulativo in senso protrombotico con maggior rischio di:

- **Tromboembolismo Venoso**
- **Complicanze ostetriche**
- **Aborti ricorrenti**
- **Pre-eclampsia o Gestosi**
- **Sindrome HELLP**

A questa fisiologica ipercoagulabilità si aggiungono, in molti casi, altri fattori di rischio come:

- **Ridotta mobilità**
- **Intervento chirurgico di taglio cesareo**
- **Fattori endocrini**

L'eventuale presenza di polimorfismi genetici associati a trombofilia va quindi attentamente valutata in ogni gravidanza, poiché la presenza di più fattori di rischio determina un aumento del rischio trombotico esponenziale rispetto alla presenza di un solo fattore di rischio.

Considerata l'elevata prevalenza di mutazioni procoagulanti nella popolazione e lo stato di ipercoagulabilità tipica della gravidanza, la trombosi (placentare o sistemica), rappresenta la principale causa di mortalità e morbilità materno-fetale e di infertilità nella donna.

Polimorfismi Genetici e Trombofilia

Molti polimorfismi sono associati a maggior rischio trombotico artero / venoso. Tali polimorfismi si sono selezionati nel corso nel tempo conferendo un vantaggio evolutivo proteggendo dalle emorragie. Sono quindi ad oggi estremamente frequenti nella popolazione.

Il prelievo di DNA del paziente, per effettuare qualsiasi tipo di indagine genetica, si esegue tramite un semplice prelievo buccale mediante l'apposito sistema costituito da tampone e terreno di trasporto ESwab.

Questo metodo, oltre ad evitare l'esecuzione del prelievo venoso, rende stabile il campione per 5-7gg a temperatura ambiente. È sufficiente quindi, usando misure di sterilità (guanti), inserire il tampone all'interno della bocca, rigirarlo un decina di volte contro le guance vicino alla parete gengivale e riporlo poi nell'apposito contenitore.

FATTORE V

Polimorfismo	Prevalenza Popolazione Generale	Rischio Trombotico	Prevalenza Popolazione con Trombosi
G1691A	5% eterozigosi 3% omozigosi	2/4 volte superiore /wildtype	25%
H1299R	0,5%	2/4 volte superiore	

Il fattore V è un cofattore essenziale per l'attivazione della protrombina in trombina. Il suo effetto coagulante è normalmente inibito dalla proteina C, che scinde il fattore V inattivandolo.

Una mutazione specifica, denominata variante di Leiden, costituita da sostituzione G1691A, comporta una sostituzione aminoacidica che rende il fattore V resistente alla proteina C, sfuggendone alla regolazione e producendo uno stato di ipercoagulabilità.

La meno frequente variante H1299R del fattore V produce alterazioni fenotipiche sovrapponibili a quelle riscontrate nei casi di variante di Leiden.

FATTORE II

Polimorfismo	Prevalenza Popolazione Generale	Rischio Trombotico	Prevalenza Popolazione con Trombosi
G20210A	2/3%	2/4,2 volte superiore	5%

Il fattore II o protrombina svolge un ruolo cruciale nel processo coagulativo catalizzando la produzione di fibrina a partire dal fibrinogeno.

La variante genica G20210A è caratterizzata da una sostituzione di una guanina con una adenina e comporta una maggiore espressione dell'RNA messaggero della protrombina e di conseguenza una maggiore produzione di fibrina (>30%).

MTHFR

Polimorfismo	Prevalenza Popolazione Generale	Rischio Trombotico	Prevalenza Popolazione con Trombosi
C677T	8%	7 volte superiore	13/26%
1298AC	3%	7 volte superiore	2/3%

L'enzima metilen-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR) ha un ruolo chiave nel processo di rimetilazione dell'omocisteina a metionina tramite l'intervento della vitamina B12.

I polimorfismi genetici di questo gene provocano una riduzione dell'attività enzimatica con conseguente aumento dell'omocisteina plasmatica. L'eccesso di omocisteina provoca, attraverso meccanismi poco conosciuti, un danno endoteliale a livello arterioso, producendo un'accelerazione del percorso aterosclerotico.

L'aumento di 5 micromoli di omocisteina sierica provoca un aumento di 7 volte del rischio di arteriopatie periferiche.

PAI-1

Polimorfismo	Prevalenza Popolazione Generale	Rischio Trombotico	Prevalenza Popolazione con Trombosi
4G/5G	15%	non determinato	2 / 4 %

Il PAI-1 (inibitore dell'attivatore del plasminogeno) è il maggiore inibitore del sistema fibrinolitico, ed è prodotto da piastrine, cellule endoteliali e muscolari della parete vasale.

La presenza dell'allele 4G, nella maggior parte dei casi in eterozigoti 4G/5G, è associato a livelli sierici di PAI-1 più elevati rispetto ai pazienti con polimorfismo 5G/5G, poiché aumenta l'attività trascrizionale del rispettivo gene. Elevate concentrazioni plasmatiche di PAI-1 sono associate ad un rischio aumentato per trombosi sia arteriose che venose in particolar modo in soggetti ipertesi e/o fumatori.

Altri polimorfismi genetici associati a trombofilia:

BETA-FIBRINOGENO (G-455A)

Associato ad aumentati livelli sierici di fibrinogeno.

HPA-1 (HUMAN PLATELET ALLOANTIGEN 1)

Associato ad iperaggregazione piastrinica.

FATTORE XIII (F13A1)

Associato a maggiore attività del fattore stesso.

Profilassi Antitrombotica

Il profilo genico della paziente modifica il protocollo terapeutico in termini di dosaggi farmacologici e di tempi di trattamento.

In particolare: dosi profilattiche di eparina a basso peso molecolare (EBPM) ante-partum e nel puerperio per sei settimane sono fortemente consigliate in donne asintomatiche, ma con doppia eterozigosi, oppure con omozigosi per il polimorfismo del fattore V o del fattore II.

Nei casi invece di pazienti asintomatiche, eterozigoti per il fattore V o il fattore II è consigliato un atteggiamento di sorveglianza clinica o terapia con EBPM ante partum.

Nel puerperio si consigliano infine dosi profilattiche di EBPM.

Infine, nei casi in cui, alla presenza di un polimorfismo si associassero altre condizioni di rischio (positività di anticorpi anti fosfolipidi, familiarità o pregresso evento trombotico, deficit di antitrombina, deficit di proteina C ed S), andrebbero somministrate dosi intermedie di EBPM, associate a terapia con aspirina.

Rischio Combinato

La presenza di più mutazioni combinate si traducono in un aumentato rischio di trombosi che non è pari alla somma dei rischi singoli dovuti alla predisposizione genetica e al rischio ambientale, ma è maggiore, anche in termini moltiplicativi.

Ciò vale anche per l'associazione di fattori di rischio ambientale e genetici.