

## MAPPAGGIO GENETICO DNA PER TROMBOFILIA: INTERPRETAZIONE ESAME E SUO UTILIZZO NELLA PRATICA CLINICA

La malattia tromboembolica venosa (MTV) è una condizione anatomo-clinica costituita da una patologia trombotica a carico del circolo venoso, associata o meno a embolia polmonare.

Costituisce una condizione morbosa rilevante, sia come morbilità sia mortalità (terza causa di morte nei paesi occidentali). Può complicarsi con EP, S. Post trombotica, Ipertensione polmonare: condizioni invalidanti e con alti costi sociali. Ha tendenza a recidivare e incidenza (in Italia) di uno-due casi/mille abitanti.

La mortalità per EP non trattata è del 30% (2,5% se correttamente trattata) con mortalità ad un anno dal primo evento del 15% (più alta in quelli con cancro e trombofilia).

**Un dato che ci deve fare riflettere è che in questi ultimi trent'anni poco o nulla è variato per mortalità e recidive: o non disponiamo di farmaci efficaci o sbagliamo a prescriverli, in terapia o in profilassi primaria e secondaria.**

La ricorrenza di MTV è alta: in Italia 7% ad un anno e fino al 30% a otto anni.

Il tromboembolismo venoso è la causa di alcune complicanze ostetriche come aborti ripetuti, mancato impianto embrionale, preeclampsia.

La MTV ha sicuramente una patogenesi multifattoriale, ma **una alterazione genetica è presente nell'83% dei casi**. Appare chiaro che i soggetti con trombofilia hanno decisamente una maggior possibilità di andare incontro a MTV e la ricerca di tale alterazione può rappresentare la chiave di volta nell'affrontare correttamente terapia, profilassi primaria, profilassi secondaria, adattandola al singolo paziente, medico o chirurgico, potendo selezionare i soggetti a maggior rischio tromboembolico.

Le alterazioni genetiche più comunemente riscontrate sono legate all'MTHFR 1 e 2, al FATTORE V di Leiden ed al polimorfismo della protrombina (FATTORE II) riscontrabili in forma etero o omo zigote, talvolta combinati tra loro. Molto più raramente possono essere presenti singolarmente o associati tra loro o in concomitanza con i quattro precedenti le seguenti mutazioni:

Fattore V R2,  $\beta$  Fibrinogeno, PAI-1, Fattore XIII, HPA-1, ACE, AGT, A1298C>T CBS, AGTR1

Ancor più raramente l'MTV può essere legata all'incapacità di rimuovere la fibrina per deficit degli anticoagulanti naturali (antitrombina III, proteina C coagulativa, proteina S, trombomodulina, PAI e alfa 2 antiplasmina, TPA e UPA)

**Empiricamente possiamo immaginare di rappresentare la possibilità di andare incontro a MTV quando una ipotetica asticella raggiunge una certa altezza, oltre la quale si innesca il meccanismo trombotico. Il mappaggio genetico del DNA, imm modificabile dalla nascita alla morte, identifica la posizione di base dell'asticella al punto di partenza di ogni soggetto.**

Questa altezza di base può essere così descritta:

<b>altezza 0</b>	No trombofilia
<b>altezza 1</b>	Eterozigosi MTHFR 1 o 2
<b>altezza 2</b>	Eterozigosi o Omozigosi MTHFR 1 e 2– Eterozigosi Fattore II
<b>altezza 3</b>	Eterozigosi Fattore V Leiden, Omozigosi fattore II
<b>altezza 4</b>	Omozigosi fattore II, eterozigosi fattore V di Leiden in associazione con i precedenti in omo e in eterozigosi
<b>altezza 5</b>	Omozigosi fattore V di Leiden in eventuale associazione con i precedenti

I fattori rari, singolarmente, (Fattore V R2,  $\beta$  Fibrinogeno, PAI-1, Fattore XIII, HPA-1, ACE, AGT, A1298C CBS, AGTR1) pongono l'asticella, a seconda dell'omo o eterozigosi fra 1 e 3. Nel caso di copresenza dei fattori genetici di base ovviamente alzano ulteriormente l'asticella.

**Quando l'asticella raggiunge altezza 5 è sufficiente di per se a dare MTV.**

**L'asticella può essere alzata ulteriormente, dalla base congenita di partenza, da fattori non genetici.**

A titolo esemplificativo e non esaustivo:

- Razza (maggior incidenza nei caucasici)
- Età avanzata
- Cancro e chemioterapia (questo da solo è in grado di provocare MTV in paziente non trombofilico in quanto caratterizzato da cellule capaci di secernere autonomamente il fattore tissutale)
- Stagione fredda
- Dieta caratterizzata da ingestione grassi saturi
- Varici (stasi venosa, che rappresenta uno dei tre fattori della triade di Virchow)
- Gravidanza e puerperio
- Obesità
- Anticoagulanti naturali
- Deficit del sistema fibrinolitico
- Patologie da immunocomplessi e anticorpi antifosfolipidi
- Terapia estroprogestinica
- Sindrome metabolica
- Ipomobilità da allettamento, paresi, ...
- Traumi
- Apparecchi gessati
- Chirurgia
- Incremento viscosità plasmatica
- Malattie infiammatorie croniche

- Connettiviti
- Scopenso cardiaco grave
- Trombofilie acquisite (iperomocisteinemie per deficit di folati, vitamina B 12, Vitamina B6).
- lunghi viaggi che comportano immobilità

Appare chiaro che **l'associazione di una trombofilia congenita minore, e ancor più maggiore, con altri fattori di rischio sopra elencati innesca la malattia tromboembolica**. Quindi la conoscenza di un fattore di rischio congenito costituisce elemento fondamentale nella valutazione del rischio di tromboembolismo ricorrente e di predittività per le recidive. E interessante pure anche in altre discipline mediche poiché responsabile di aumentato rischio di complicanze ostetriche quali poliabortività, iposviluppo fetale, distacco prematuro di placenta. Ma anche, ad esempio, per l'esecuzione di trattamenti scleroterapici che possono essere così effettuati in massima sicurezza.

**Il mappaggio genetico del DNA va effettuato, se positivo, ai familiari di primo grado tenendo presente che tale alterazione genetica è trasmessa in modo autosomico dominante.**

Esempio pratico:

soggetto eterozigote per fattore V di Leiden associato a omozigosi per MTHFR, varicoso, obeso. Dopo il primo episodio trombotico, ed effettuata adeguata terapia anticoagulante ed elastocompressiva, la profilassi secondaria andrà proseguita fino al momento in cui riusciamo ad abbassare l'asticella del rischio agendo sui fattori secondari; solo allora potremmo interrompere la terapia anticoagulante. Qualora il paziente acquisisca nel tempo ulteriori fattori di rischio che "alzino l'asticella", ad esempio intervento chirurgico, allettamento, frattura,... procederemo ad un nuovo ciclo di profilassi secondaria.

Test Trombofilia

**VeinItalia DNA®**

In collaborazione con:



GLORIA MED S.p.A.  
Via Diaz 7 – 22017 Menaggio (Co)