



## INFORMAZIONI SUL TEST GENETICO PER TROMBOFILIA EREDITARIA

*Le seguenti note contengono informazioni per coloro che sono interessati al test molecolare in oggetto.*

*Quanto leggerete NON sostituisce la consulenza genetica, ma illustra brevemente le caratteristiche peculiari dell'esame.*

La trombofilia ereditaria non è una malattia, ma una predisposizione a sviluppare episodi trombotici nel corso della vita. Si ha un evento trombotico quando un vaso sanguigno, venoso o arterioso, è ostruito per la formazione di un coagulo di sangue (trombo). La gravità e la prognosi della trombosi dipende da diversi fattori: sede, tipo di vaso ostruito e grado di ostruzione.

In gravidanza la trombofilia ereditaria può aumentare il rischio di aborto spontaneo o di morte endouterina fetale per trombosi a carico dei vasi placentari.

La trombofilia ereditaria è una condizione multifattoriale, causata dall'interazione tra fattori genetici e ambientali tra cui fumo, obesità, ipercolesterolemia e ipertensione.

Al momento i principali fattori genetici associati a questa condizione sono: la variante G1691A nel gene che codifica per il fattore V di Leiden, la variante G20210A nel gene che codifica per il fattore II e le varianti C677T e A1298C nel gene MTHFR.

### **COSA SONO**

#### **VARIANTE G1691A NEL GENE CHE CODIFICA PER IL FATTORE V DI LEIDEN**

Il fattore V di Leiden è una delle principali proteine coinvolte nella cascata della coagulazione, processo che porta all'arresto del sanguinamento in caso di emorragie. La variante G1691A causa una maggiore attività pro-coagulante che predispone alla trombosi. Essa è presente in singola dose (eterozigosi) nel 3-5% circa della popolazione europea, in doppia dose (omozigosi) nello 0,02%. Il rischio trombofilico (di sviluppare episodi trombotici) rispetto a quello della popolazione generale (0,1% annuo circa) aumenta da 5 a 10 volte in caso di eterozigosi, da 50 a 100 volte in caso di omozigosi.

#### **VARIANTE G20210A NEL GENE CHE CODIFICA PER IL FATTORE II**

Il fattore II, o protrombina, svolge un ruolo fondamentale nella coagulazione, in seguito alla sua attivazione si verifica la trasformazione del fibrinogeno in fibrina con formazione del coagulo.

La variante G20210A comporta una maggiore attivazione della protrombina con conseguente aumentato rischio di sviluppare trombosi, soprattutto di tipo venoso. Questa variante è presente in eterozigosi nel 2-3% circa della popolazione europea, molto raramente essa è evidenziata in omozigosi. Il rischio trombofilico rispetto a quello della popolazione generale aumenta di circa 3 volte nei soggetti eterozigoti, nei soggetti omozigoti esso non è definito (pochi pazienti descritti).

#### **VARIANTI C677T E A1298C NEL GENE MTHFR**

Il gene MTHFR codifica per un enzima (MTHFR) coinvolto nel metabolismo dell'amminoacido plasmatico omocisteina. Le varianti C677T e A1298C, comuni nella popolazione europea (è stato stimato che circa il 40% degli europei presenta la variante C677T in eterozigosi) causano una riduzione dell'attività enzimatica con possibile aumento dei valori dell'omocisteina plasmatica (iperomocisteinemia). L'iperomocisteinemia è un fattore di rischio cardiovascolare pertanto la probabilità di sviluppare episodi trombotici nei soggetti portatori di varianti nel gene MTHFR dipende dai livelli dell'omocisteina

plasmatica. Un soggetto con omocisteina plasmatica nella norma (<15 uMol/L) avrà dunque un rischio trombotico paragonabile a quello della popolazione generale anche in presenza di varianti nel gene MTHFR.

### **QUANDO E' CONSIGLIATA L'ANALISI?**

La ricerca delle varianti nei geni che codificano per i fattori II, e V della coagulazione e nel gene MTHFR, unitamente al dosaggio dell'omocisteina plasmatica (che non è un esame genetico) è consigliata principalmente:

- nell'ambito di approfondimenti per poliabortività in donne che hanno avuto almeno 3 episodi di aborto spontaneo del primo trimestre, o per morte endouterina fetale (MEU)
- nei soggetti che hanno manifestato episodi trombotici in giovane età (<45 anni) o che presentano a prescindere dall'età una localizzazione inusuale del trombo (vene cerebrali, mesenteriche, portali o spleniche)
- familiari (figli, fratelli e sorelle) di soggetti portatori di mutazioni a carico dei geni in esame
- in donne che desiderano assumere anticoncezionali orali (pillola), nella cui storia clinica personale e/o familiare ricorrono gli eventi di cui sopra

Il riscontro di una o più varianti di predisposizione a sviluppare trombosi permetterà di impostare terapia antitrombotica preventiva, se necessaria, e di identificare precocemente i familiari portatori della/e medesima/e variante/i di predisposizione.

### **COME SI ESEGUE L'ANALISI GENETICA**

Per eseguire l'analisi è necessario il prelievo di un campione di sangue venoso. Dalle cellule del sangue viene estratto il DNA su cui si esegue la ricerca delle varianti in esame.

Non è necessario il digiuno prima del prelievo.

### **QUALI RISULTATI PUO' DARE:**

il test molecolare può dare esito

- **POSITIVO:** riscontro in omozigosi (doppia dose) o in eterozigosi (singola dose) di mutazioni in uno o più dei geni indagati
- **NEGATIVO:** assenza di tutte le varianti indagate

*In considerazione della complessità dei problemi sopra esposti connessi all'esecuzione del test genetico in esame e all'interpretazione dei risultati, in ottemperanza alle linee guida nazionali ed internazionali in materia di test genetici, esso dovrebbe essere offerto nell'ambito di un percorso di consulenza genetica.*

E comunque importante che i risultati dell'esame siano portati all'attenzione del medico specialista che li ha prescritti oppure al medico di medicina generale (medico di famiglia) che, se necessario, provvederà ad inviare allo specialista.