



# Genetica dei Fattori emocagulativi

## Trombofilia

Il rischio trombotico, o **trombofilia**, è dovuto all'associazione di **alterazioni congenite** dei fattori pro-coagulanti e anti-coagulanti con condizioni ambientali/acquisite scatenanti quali la gravidanza, il puerperio, l'assunzione di contraccettivi orali o di terapia ormonale sostitutiva, gli interventi chirurgici, e i traumi che comportano una prolungata immobilizzazione, le malattie mieloproliferative o la presenza di tumori o diabete, ed infine condizioni quali la iperomocisteinemia lieve-moderata. L'interazione tra un fattore genetico predisponente ed un fattore ambientale scatenante, si traduce in un effetto sinergico sul rischio trombotico.

### MUTAZIONE 1691G>A NEL GENE DEL FATTORE V (FATTORE V DI LEIDEN)

Il Fattore V attivato è un cofattore essenziale per l'attivazione della trombina. Il suo effetto pro-coagulante è normalmente inibito dalla Proteina C attivata. La **mutazione 1691 G>A** impedisce questo controllo e conferisce al Fattore V attivato una **maggiore attività pro-coagulante**, condizione che predispone al rischio trombotico.

Rispetto ai soggetti non portatori, Il rischio di sviluppare una trombosi venosa è 7 volte superiore nei soggetti eterozigoti (3% della popolazione italiana) e 80 volte maggiore in quelli omozigoti.

### MUTAZIONE 20210G>A DEL GENE DELLA PROTROMBINA o FATTORE II

La protrombina o Fattore II svolge un ruolo fondamentale nella cascata coagulativa. La sua attivazione a trombina porta alla trasformazione del fibrinogeno in fibrina e quindi alla formazione del coagulo. E' stata descritta una variante genetica comune che coinvolge una regione non trascritta del gene ed è associata alla presenza di elevati livelli di Protrombina funzionale nel plasma. Ciò comporta un aumentato rischio di sviluppare trombosi. Il rischio trombotico negli eterozigoti (3% della popolazione Italiana) è 3 volte superiore alla popolazione generale, la compresenza della mutazione del Fattore V di Leiden aumenta il rischio di 100 volte.

### MUTAZIONE DEL GENE MTHFR (C677T)

Il polimorfismo causa una riduzione dell'attività enzimatica della MTHFR pari al 50%. Tale variante comporta livelli elevati di omocisteina nel sangue, con conseguente aumento di rischio di malattie vascolari

### QUANDO ESEGUIRE L'INDAGINE PER LA TROMBOFILIA

- |  |  |
|--|--|
| • Età giovanile di comparsa dell'evento trombotico (< 45 anni) | • Storia familiare positiva per Tromboembolie Venose |
| • TEV Idiopatica   | • Associazione di trombosi con perdita fetale        |
| • TEV dopo stimoli di entità trascurabile                      | • Necrosi cutanea indotta da anticoagulanti orali    |
| • TEV ricorrente   | • Porpora fulminante neonatale                       |
| • Trombosi venose in sedi non usuali                           |  |

**INDICAZIONI TEST** Diagnosi post-natale (conferma di diagnosi in soggetti affetti, diagnosi differenziale)

**METODO ANALITICO** PCR, analisi di restrizione.

**CAMPIONE RICHIESTO** Sangue

### BIBLIOGRAFIA

- Slusher KB. Factor V Leiden: a case study and review. *Dimens Crit Care Nurs*. 2010 Jan-Feb;29(1):6-10.
- Hertzberg MS. Genetic testing for thrombophilia mutations. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Feb;31(1):33-8
- Seligsohn and Lubetsky, Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 44:1222-1231, 2001
- Tripodi and Mannucci, Laboratory investigation of thrombophilia. *Clinical hemistry* 47: 1597-1606, 2001