

## Gravidanza complicata da trombofilia ereditaria

**Leonardo Trentadue**

Medico di medicina generale  
Ferrandina (MT)

Una paziente di 34 anni, dopo una prima gravidanza caratterizzata da frequenti contrazioni uterine e una seconda interrotta alla sesta settimana per espulsione spontanea dell'embrione, si presenta in ambulatorio perché vuole tentare una terza gravidanza. Prescrivo controlli ematochimici, da cui risulta prolattina leggermente elevata, che al successivo controllo ravvicinato è invece nella norma. Nel frattempo si presentano contrazioni uterine.

### Indagini e nuova gravidanza

Prescrivo un'ecografia pelvica che mostra un ovaio sinistro aumentato di volume per la presenza di una formazione anecogena del diametro di 38 mm. È proprio in questo mese che inizia, per la paziente, la terza gravidanza. Le contrazioni però continuano e decido di inviarla urgentemente all'attenzione del ginecologo.

Lo specialista le prescrive il progesterone. L'uso di questo ormone si protrae per quattro mesi, ma le contrazioni non accennano a scomparire.

Al quinto mese il ginecologo sospende il progesterone e consiglia l'uso di supposte di scopolamina butilbromuro. Si assiste a un miglioramento della sintomatologia, ma ben presto questa riprende il suo corso. A questo punto lo specialista consiglia isoxsuprina e riposo. Purtroppo si arriva al settimo mese e mezzo sempre con la presenza di contrazioni.

### Screening molecolare per trombofilia

Il ginecologo, anche per rassicurare la paziente che manifesta timore di complicazioni, decide di sottoporla ad analisi per lo screening molecolare per trombofilia: gene del fattore V di Leiden (G1691A), gene della protrombina (G20210A), gene MTHFR I (C677T), gene MTHFR II (A1298T) e inoltre anticorpi anticardiolipina (IgG e IgM), anticorpi lupus-anticoagulant, proteina C, proteina S libera.

I risultati delle analisi evidenziano che uno dei geni esaminati, il 5,10-metilentetraidrofolato reductasi (MTHFR I), è in omozigosi. Viene così consultato un chirurgo vascolare che prescrive

eparina e calze elastiche. Ma poiché la data del parto è imminente, si decide di non somministrare l'eparina e di fare uso solo delle calze elastiche.

### Decorso clinico

La gravidanza si conclude alla 37ª settimana, regolarmente, senza alcun problema. Subito dopo il parto, viene somministrata eparina per venti giorni. Tornata a casa, la paziente ha cominciato ad accusare perdite ematiche che si sono protratte per molti mesi, riducendosi progressivamente fino a scomparire del tutto.

### Approfondimento

Le trombofilie ereditarie comprendono una serie di patologie che possono provocare trombosi sia venose sia arteriose. La genetica ha attualmente identificato alcuni geni che controllano il processo coagulativo e che, a causa di mutazioni puntiformi a carico di un nucleotide, possono determinare eventi trombotici.

Oltre ai geni testati nella mia paziente, possono essere esaminati anche il fattore XIII, ACE, HPE, HPA, APO E, beta fibrinogeno, PAI-1 e AGT.

Le indicazioni per determinare l'analisi di questi geni comprendono soggetti con pregresse trombosi, donne con storia di poliabortività, gravide con tromboflebite o trombosi placentare. Oggi quindi, oltre alle cause uterine, ormonali e immunitarie, si procede anche allo studio genetico dei processi emocoagulativi.

Per quanto riguarda l'anomalia riscontrata alla paziente, si tratta dell'enzima 5,10-metilentetraidrofolato reductasi

(MTHFR), che trasforma il 5,10-metilentetraidrofolato in 5-metilentetraidrofolato convertendo, tramite donazione di metili, l'omocisteina in metionina con la cooperazione della vitamina B12.

Nella paziente, il nucleotide C677T ha subito una sostituzione di una C (citosina) in T (timina), con successiva sostituzione, nella proteina codificata, di alanina in valina. Il risultato finale è una riduzione del 50% dell'attività enzimatica di MTHFR e aumento dei livelli ematici di omocisteina.

La condizione di omozigosi di MTHFR (C677T) colpisce circa il 13% della popolazione, mentre eterozigoti sono il 46%. Accanto a questa condizione è stata ultimamente individuata una seconda variante, il gene MTHFR (A1298C).

### Conclusioni

Anche se, nel caso clinico descritto, il ruolo del Mmg è stato quasi di spettatore nella determinazione diagnostica, che è di stretta osservanza specialistica, è possibile estrarre da esso elementi che suggeriscono ipotesi diagnostiche da affiancare o prospettare ai ginecologi, soprattutto nei casi di donne con aborti ripetuti o con pregressi episodi di tromboembolismo.

Inoltre, la paziente esaminata è attualmente sotto il mio monitoraggio, per quanto riguarda la determinazione dell'omocisteinemia e la terapia mediante acido folico. Non essendo realizzabile uno screening a tappeto della ricerca dei geni per la trombofilia ereditaria, si può dire che un'apertura di pensiero diagnostico per questo tipo di affezioni dovrebbe entrare a far parte dell'armamentario concettuale del Mmg.