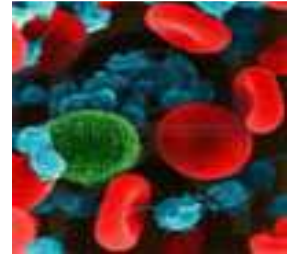


FATTORE V DELLA COAGULAZIONE

Descrizione analisi: DNA analisi per mutazione ARG 506 GLN Fattore V di Leiden

La coagulazione del sangue e' un processo molto complesso che prevede l'intervento in successione di molti fattori (proteine) diversi, in una sorta di reazione a catena.

Uno di questi è il fattore V che, quando è attivo, ha l'effetto di promuovere la coagulazione del sangue attivando la *protrombina* (fattore II) a *trombina* che in questo modo porta alla trasformazione del fibrinogeno in fibrina e quindi alla formazione del coagulo. A sua volta il fattore V è regolato da un altro fattore, la proteina C attiva (APC), che inibisce la sua attività e che funge quindi da anticoagulante.



E' stata descritta una **variante genetica** del fattore V, la *mutazione G1691A detta variante Leiden* caratterizzata da una sostituzione di una **G** (guanina) con una **A** (adenina) a livello del nucleotide 1691 del gene che determina una sostituzione aminoacidica (Arg506Gln) a livello di uno dei tre siti di taglio dell'APC nella molecola del Fattore V. Tale variante è quindi meno sensibile alla proteina C attiva, ne consegue una maggiore attività pro-coagulante del fattore V attivato che predispone alla **trombosi**. Individui con genotipo *eterozigote* per la mutazione Fattore V di Leiden presentano un aumento del rischio (8 volte) di sviluppare trombosi venosa, mentre in presenza del genotipo mutato in *omozigosi* c'è un rischio maggiore (80 volte), soprattutto per i soggetti anziani.

La trombosi è favorita oltre che dalla predisposizione genetica , da condizioni particolari quali:

- § gravidanza
- § terapia contraccettiva orale
- § interventi chirurgici

In gravidanza una condizione genetica di eterozigosi per il Fattore Leiden è considerata predisponente ad **aborti spontanei** e a **difetti placentari**. Tali manifestazioni sarebbero legate a trombosi delle arterie spirali uterine con conseguente inadeguata perfusione placentare.



La **Trombofilia Genetica** è una predisposizione alla trombosi che nella maggior parte dei casi è causata da mutazioni nei seguenti geni:

- Fattore II della coagulazione
- Fattore V della coagulazione
- Gene MTHFR

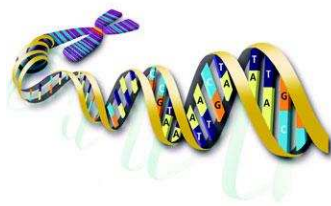
Tali geni devono inoltre interagire con fattori ambientali esterni per il manifestarsi della malattia (gravidanza, contraccezione orale, interventi chirurgici, deficit vitaminici...).

Casi in cui è consigliabile verificare la presenza della mutazione del fattore v di Leiden

- Malattie cardiovascolari premature
- Trombo embolismo venoso (embolismo nei polmoni, tromboflebiti)
- Familiarità nelle malattie cardiovascolari
- Prima di iniziare l'uso di contraccettivi orali
- Ripetuti aborti naturali
- Individui diabetici
- Donne con precedenti episodi di trombosi in gravidanza
- Donne aventi figli con difetti del tubo neurale

TERAPIA E DIAGNOSI PRECOCE

I pazienti con difetti della coagulazione del sangue sono in genere trattati con farmaci anticoagulanti, come l'eparina a basso peso molecolare. L'efficacia della cura dipende soprattutto da una diagnosi precoce e attendibile.



Trattandosi di una patologia determinata geneticamente, il metodo più sicuro per diagnosticarla è sicuramente quello **molecolare**, utilizzando cioè l'analisi del DNA.

Grazie alle tecniche di Biologia Molecolare è possibile identificare la mutazione G1691A del gene per il fattore V della coagulazione mediante la tecnica di **amplificazione del DNA in tempo reale**, con risultati disponibili in **24 ore**.

CAMPIONI RACCOMANDATI

TIPOLOGIA	QUANTITÀ
Sangue intero in EDTA	Almeno 2 ml
Spot ematico	Alcune gocce
Tampone buccale	2 tamponi
DNA	2 ug

BIBLIOGRAFIA

(1) Kyrle PA, Mannhalter C, Beguin S, Stumpflen A, Hirschl M, Weltermann A, Stain M, Brenner B, Speiser W, Pabinger I, Lechner K, Eichinger S.

Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998 Aug;18(8):1287-91

(2) Alhenc-Gelas M., Arnaud E., Nicaud V., Aubry ML., Fiessinger JN., Aiach M., Emmerich J. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes.

Thromb Haemost 1999; 81:506-10.

(3) Jarvenpaa J, Pakkila M, Savolainen ER, Perheentupa A, Jarvela I, Ryyanen M.

Evaluation of Factor V Leiden, Prothrombin and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Mutations in Patients with Severe Pregnancy Complications in Northern Finland.

Gynecol Obstet Invest. 2006 Mar 1;62(1):28-32