

## Trattamento della mutazione del gene MTHFR con N5-metiltetraidrofolato di calcio in gravide con anamnesi positiva per aborti spontanei

A. TOCCO, C. FALDUZZI, L. LO PRESTI, S. BANDIERA, D. CARPINO, F. LIONTI,  
E. SAMPUGNARO, C. FERRAUTO, S. ODDO, K. MESSINA, A. CIANCI

**RIASSUNTO:** Trattamento della mutazione del gene MTHFR con N5-metiltetraidrofolato di calcio in gravide con anamnesi positive per aborti spontanei.

A. TOCCO, C. FALDUZZI, L. LO PRESTI, S. BANDIERA, D. CARPINO, F. LIONTI, E. SAMPUGNARO, C. FERRAUTO, S. ODDO, K. MESSINA, A. CIANCI

**Introduzione.** La trombofilia è una condizione di aumentato rischio trombotico che consegue ad un'eccessiva coagulabilità del sangue. La gravidanza è di per sé caratterizzata da un'ipercoagulabilità fisiologica.

Il rischio aumenta in caso di iperomocistinemia da mutazione a carico dell'enzima metilentetraidrofolato-reduttasi (MTHFR), in cui l'ipercoagulabilità è accentuata e si associa ad un maggior rischio di complicanze ostetriche come l'aborto prima delle 12 settimane di gestazione.

**Materiali e metodi.** Sono state arruolate 46 donne con anamnesi positiva per aborti spontanei. Le donne sono state sottoposte ad un trattamento con N5-metiltetraidrofolato di calcio pentaidrato, cianocobalamina (Vit. B12) e cardioaspirina già prima del concepimento e durante la gravidanza.

**Risultati.** Dopo trattamento con N5-metiltetraidrofolato di calcio pentaidrato, vitamine del gruppo B e cardioaspirina, il 100% di queste pazienti ha avuto una gravidanza fisiologica portata a termine.

**Conclusioni.** L'efficacia di N5-metiltetraidrofolato di calcio pentaidrato, vitamine del gruppo B e cardioaspirina rende tale trattamento una valida opzione nel ridurre il rischio di complicanze ostetriche nelle donne affette da trombofilia e suggerisce la necessità di inserire fra gli esami prematrimoniali quelli per la ricerca di anomalie dei fattori della coagulazione.

**SUMMARY:** Treatment of the MTHFR gene mutation with N5-methyltetrahydrofolate calcium in pregnant women with history of miscarriages.

A. TOCCO, C. FALDUZZI, L. LO PRESTI, S. BANDIERA, D. CARPINO, F. LIONTI, E. SAMPUGNARO, C. FERRAUTO, S. ODDO, K. MESSINA, A. CIANCI

**Introduction.** Thrombophilia is a condition of increased thrombosis risk provoked by excessive blood coagulation. Pregnancy in itself is characterized by a physiologic hypercoagulability. The risk increases with hyperhomocysteinemia due to a mutation of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), in which the hypercoagulability is accentuated and it is associated with an increased risk of obstetric complications, such as abortion before 12 weeks of gestation.

**Materials and methods.** We enrolled 46 women with a history of miscarriages. The women were subjected to a treatment with N5-methyltetrahydrofolate calcium pentahydrate, cyanocobalamin (Vitamin B12) and cardioaspirin before conception and during pregnancy.

**Results.** After treatment with N5-methyltetrahydrofolate pentahydrate, calcium, B vitamins and cardioaspirin 100% of these patients had a physiological successful completed pregnancy.

**Conclusions.** The efficacy of treatment with N5-methyltetrahydrofolate pentahydrate, calcium, B vitamins and cardioaspirin makes it a viable option in reducing the risk of obstetric complications in women with thrombophilia and suggests the need to include the search for abnormalities of coagulation factors among the premarital examinations.

**KEY WORDS:** Trombofilia - Aborto - MTHFR - Uovo chiaro.  
Thrombophilia - Abortion - MHTFR - Blighted ovum.

### Introduzione

La trombofilia è una condizione di aumentato rischio trombotico del sangue per un'alterazione dell'equilibrio tra i fattori della coagulazione e quelli della fibrinolisi. Si distinguono due tipi di trombofilia, congenita ed acquisita; tra i fattori di rischio acquisiti, la gravidanza aumenta di 3-4 volte il rischio trombotico. Il motivo principale di questo aumentato rischio è l'i-

percoagulabilità che normalmente si viene ad instaurare per proteggere la donna dai sanguinamenti che potrebbero derivare dall'aborto spontaneo e dal parto. Lo "stato di ipercoagulabilità" della gravidanza è presente già nel primo trimestre (1). La trombofilia è associata a numerose complicanze ostetriche tra cui aborti ricorrenti (>3 o 2 in presenza di un cariotipo fetale normale), morte endouterina del feto (MEF), ritardo di accrescimento intrauterino (IUGR), pre/eclampsia, *HELLP syndrome* e *abruptio placentae* (2). In particolare nella nostra esperienza abbiamo visto come la trombofilia sia causa di aborto spontaneo nel primo trimestre e nello specifico come lo stato di eterozigosi per la mutazione del gene *MTHFR* (metilentetraidrofolato-reduttasi) sia associato ad aborto spontaneo con embrione, mentre lo stato di omozigosi sia più spesso associato a *blighted ovum* (uovo chiaro).

Oggetto del nostro studio è stato il trattamento terapeutico di queste donne portatrici, etero- ed omozigoti, del gene *MTHFR* con N<sup>5</sup>-metilentetraidrofolato di calcio pentaidrato, che ha favorito gravidanze fisiologiche esitate in parti a termine nella totalità dei casi esaminati.

## Materiali e metodi

Abbiamo inviato a consulenza genetica per tutti i fattori della coagulazione 46 donne che avevano un'anamnesi positiva per almeno un aborto spontaneo, sia come uovo chiaro, sia come aborto con embrione dotato di battito cardiaco entro la 12<sup>a</sup> settimana. Su tutte le pazienti sono stati eseguiti esami genetici per testare se queste erano omozigoti o eterozigoti per ciascun deficit o mutazione per i geni oggetto di studio: *MTHFR*, antitrombina, proteina C, proteina S, fattore V di Leiden, mutazione G20210 protrombina e omocisteinemia.

Abbiamo stabilito una correlazione tra uovo chiaro e stato di omozigosi per il gene *MTHFR* alterato e l'aborto spontaneo in assenza di cariotipo anomalo quando il gene era mutato in eterozigosi. Entrambe le alterazioni erano associate ad uno o più alterazioni dei geni studiati.

Essendo chiara questa correlazione tra stato trombofilico e aborto spontaneo, abbiamo condotto uno studio sul campione di 46 donne con una età compresa fra i 25 e i 35 anni provenienti dall'ambulatorio dell'Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria "Policlinico - Vittorio Emanuele" e dall'ambulatorio della Divisione di Ginecologia e Ostetricia dell'Ospedale "E. Muscatello" di Augusta (CT).

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad una terapia standard, già prima del concepimento, con N<sup>5</sup>-metilentetraidrofolato di calcio pentaidrato, cianocobalamina (Vit. B12) e cardioaspirina.

## Risultati

I risultati sono stati i seguenti: 31 donne (68%) sono risultate eterozigoti per *MTHFR* e 15 (32%) omozigoti per questo stesso gene. In associazione, l'alterazione più frequente è stata quella del fattore V di Leiden in entrambi i casi. Dopo trattamento con N<sup>5</sup>-metilentetraidrofolato di calcio pentaidrato, vitamine del gruppo B e cardioaspirina, il 100% di queste pazienti ha avuto una gravidanza fisiologica portata a termine.

## Discussione

Negli ultimi anni la trombofilia ha rivestito avuto grande attenzione come fattore di rischio delle complicanze in gravidanza (3); in particolar modo, abbiamo trovato molti dati riguardanti l'associazione tra uno stato di ipercoagulabilità e aborti ricorrenti (4). Le cause genetiche che in generale determinano tromboembolismo sono: deficit di proteina C, deficit di proteina S, deficit di antitrombina III, mutazione del fattore V di Leiden e mutazione del gene che codifica per l'enzima metilentetraidrofolato-reduttasi (*MTHFR*), mutazione del gene della protrombina, resistenza acquisita alla proteina C attivata, anticorpi anticardiolipina e lupus anticoagulante (5, 6). Fra le mutazioni che più si associano all'abortosi segnalano la mutazione del fattore V Leiden, la mutazione della protrombina G20210A e l'iperomocisteinemia associata alla mutazione dell'enzima metilentetraidrofolato reduttasi C677T (7). La mutazione del fattore V di Leiden è presente nel 5-8% della popolazione caucasica. Nella sua forma eterozigote è associata ad un aumento del rischio trombotico da 4 a 8 volte; in omozigosi aumenta di 80 volte (8). La frequenza genica della mutazione della protrombina è bassa (1-1,5%). Per gli eterozigoti vi è un rischio aumentato di 3 volte di sviluppare una trombosi venosa; l'omozigosi è rara. La mutazione *MTHFR* è presente nel 2-11% della popolazione caucasica. Diversi studi (9, 12) che sono stati fatti confermano lo stretto rapporto tra queste mutazioni e l'aborto.

Tra i deficit abbiamo la carenza della proteina C, della proteina S e dell'antitrombina. Il rischio di trombosi in gravidanza per carenza del fattore C è del 3-10% (13), mentre per quanto riguarda la proteina S essa si riduce fisiologicamente durante la gravidanza e questo potrebbe determinare risultati fuorvianti per cui viene consigliato, quando è possibile, di fare lo screening prima della gravidanza (2). Da tutti questi dati si è arrivati alla conclusione che le donne con storia di aborti ricorrenti debbano essere sottoposte a screening per migliorare l'esito della gravidanza (14).

I test da includere nello screening sono: antitrombina, proteina C, proteina S, resistenza alla proteina C attivata e/o fattore V di Leiden, MTHFR, mutazione G20210A protrombina (PT), omocisteina, anticorpi antifosfolipidi.

Come profilassi buoni risultati si sono raggiunti utilizzando l'N<sup>5</sup>-metiltetraidofolato di calcio pentaidrato insieme alle vitamine del gruppo B. Oltre a questi si utilizza l'aspirina, che agisce inibendo l'aggregazione piastrinica.

## Bibliografia

1. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med* 2010 Feb;38(2 Suppl):S57-63. Review.
2. Linee Guida Screening di trombofilia e indicazioni alla profilassi farmacologica in gravidanza 2006.
3. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res* 2009; 123 Suppl 3:S16-21. Review.
4. Di Micco P, D'Uva M, Strina I, De Placido G, Di Fiore R, Quaranta S, Castaldo G. Recurrent pregnancy loss and thrombophilia. *Clin Lab* 2007; 53(5-6):309-14. Review.
5. Rajewski M, Skrzypczak J. Frequency of antiphospholipid antibodies and factor V (G1691A), Prothrombin (G20210A) gene polymorphism among women with pregnancy complications. *Pol Arch Med Wewn* 2006 May; 115(5):417-25. Polish.
6. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Di Gianantonio E, Caruso A. Inherited and acquired thrombophilia: pregnancy outcome and treatment. *Reprod Toxicol* 2006 Aug;22(2):227-33. Epub 2006 Jun 23. Review.
7. Kutteh WH, Triplett DA. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006 Feb; 24(1):54-66. Review.
8. Calderwood CJ, Greer IA. The Role of Factor V Leiden in maternal health and the outcome of pregnancy. *Curr Drug Targets*. 2005 Aug;6(5):567-76. Review.
9. Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, Al-mawi WY. Prevalence of factor V G1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population. *Am J Hematol* 2002 Dec;71(4):300-5.
10. Souza SS, Ferriani RA, Pontes AG, Zago MA, Franco RF. Factor V Leiden and factor II G20210A mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999 Oct; 14(10):2448-50.
11. Brenner B, Saring G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999 Jul; 82(1):6-9.
12. Altomare I, Adler A, Aledort LM. The 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thromb J* 2007 Oct 17;5:17.
13. Sugiura M. Pregnancy and delivery in protein C-deficiency. *Curr Drug Targets*. 2005 Aug;6(5):577-83. Review.
14. Kempf Haber M, Klimek M. Thrombophilia in pregnancy and its influence on venous thromboembolism and recurrent miscarriages. *Przegl Lek*. 2005;62(3):164-8. Review. Polish.
15. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. *Ginecologia e ostetricia* 2009; Cap 50 pag 1815.

## Conclusioni

Le donne con una storia clinica di aborti dovuta a trombofilia dovrebbero essere sottoposte ad una terapia con N<sup>5</sup>-metiltetraidofolato di calcio penta idrato, vitamine del gruppo B e aspirina, vista l'alta percentuale (100%) di gravidanze portate a termine. Auspichiamo inoltre, data l'alta incidenza di aborto legata alla trombofilia, di inserire fra gli esami prematrimoniali la ricerca di anomalie dei fattori della coagulazione del sangue.