

**3° Convegno di *Anticoagulazione.it*  
Bologna, 25-26 Gennaio 2018**

**Poliabortività, MTHFR, omocisteinemia:  
esiste un'associazione?**

**Marco Donadini**

**Centro Trombosi ed Emostasi**

**ASST Sette Laghi - Ospedale di Circolo (Varese)**

**Sono alla 19 settimana di gestazione.**

**Per poliabortività (2 aborti dopo i 40 anni) mi è stato prescritto un test di screening per trombofilia che comprendeva la mutazione MTHFR C677T per cui sono risultata eterozigote.**

**Ho letto che ci sono pareri discordanti sull'utilità di eseguire anche il dosaggio dell'omocisteina.**

**In considerazione della gravidanza, diabete gestazionale, familiarità per eventi ischemici (ma solo in età avanzata), quali sono le vostre indicazioni in merito?**

3° CONVEGNO DI ANTICOAGULAZIONE.it

“ ANTICOAGULAZIONE | Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali ”

BOLOGNA 25-26 GENNAIO 2018 Savoia Hotel Regency - Via del Pilastro 2, 40127 Bologna

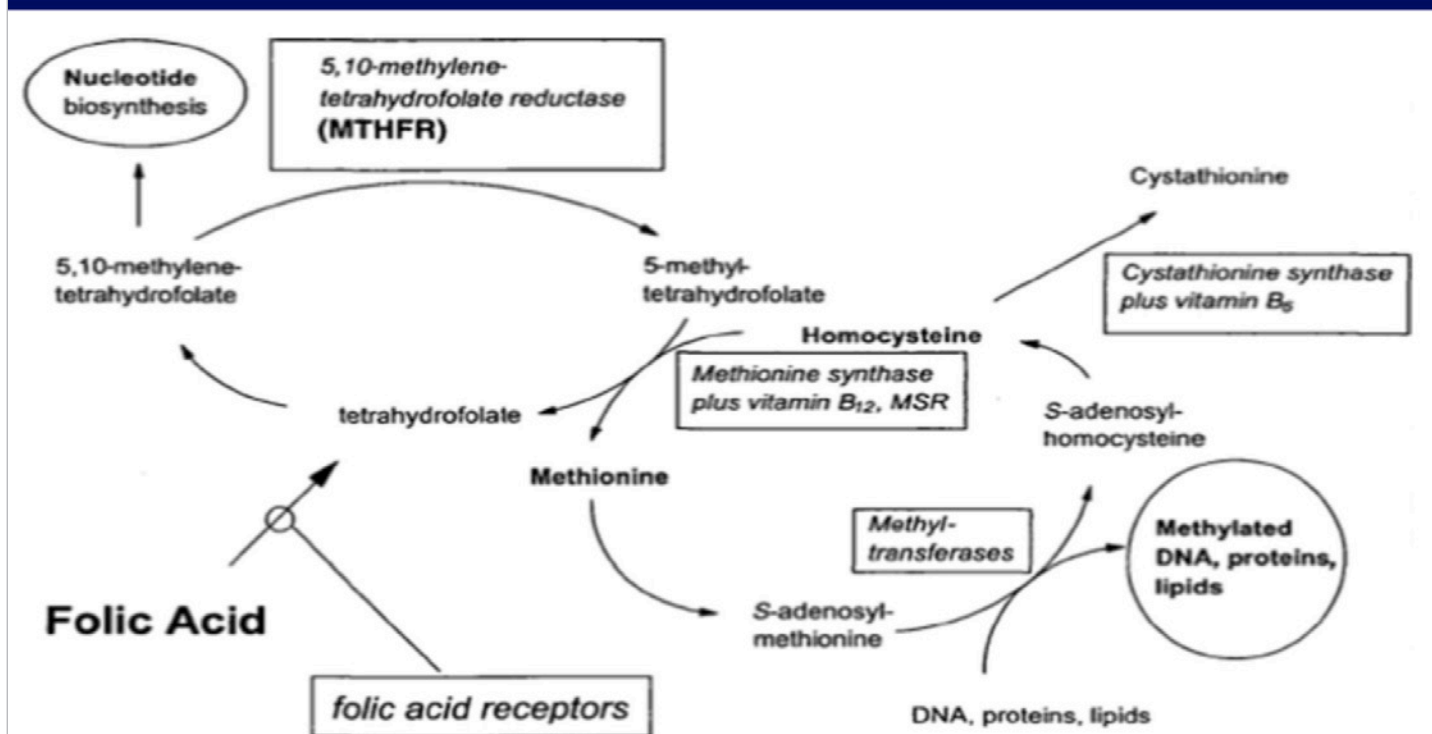
Sono alla 19 settimana di gestazione.

**Per poliabortività (2 aborti dopo i 40 anni) mi è stato prescritto un test di screening per trombofilia che comprendeva la mutazione MTHFR C677T per cui sono risultata eterozigote.**

Ho letto che ci sono pareri discordanti sull'utilità di eseguire anche il dosaggio dell'omocisteina.

In considerazione della gravidanza, diabete gestazionale, familiarità per eventi ischemici (ma solo in età avanzata), quali sono le vostre indicazioni in merito?

## MTHFR



Huemer et al, *J Inherit Metab Dis.* 2016

# MTHFR

- **Due polimorfismi: C677T e A1298C**
- **Polimorfismo C677T: 20-40% popolazione (8-20% omozigote)**
- **Polimorfismo A1298C: 7-12% popolazione**
- **Lieve riduzione dell'attività enzimatica (C677T eterozigoti 65%, omozigoti 30%; A1298C omozigoti 60%)**
- **Lieve/moderata iperomocisteinemia (12.6 vs 13.8 vs 22.4  $\mu$ M)**

Levin BL et al, *J Genet Couns* 2016  
Frosst et al, *Nat Genet* 1995

## The MTHFR saga

MTHFR gene mutations are the root of all health problems – and vaccines

But sometimes, the internet does a disservice to mankind, especially when medical information (or really disinformation) is presented as fact. Like vaccines cause autism. No, it doesn't. Seriously, it doesn't.

But the newest one, at least for me, is that *MTHFR* gene mutations cause nearly every disease known to mankind, and is a reason why vaccines can be dangerous. Seriously, apparently *MTHFR* gene mutations are the root of all health evil, and the mutation is caused by...anything.

**SKEPTICAL RAPTOR**

Stalking pseudoscience in the Internet jungle

3° CONVEGNO DI ANTICOAGULAZIONE.it

ANTICOAGULAZIONE | Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 25-26 GENNAIO 2018 Savoia Hotel Regency - Via del Pilastro 2, 40127 Bologna

## The MTHFR saga

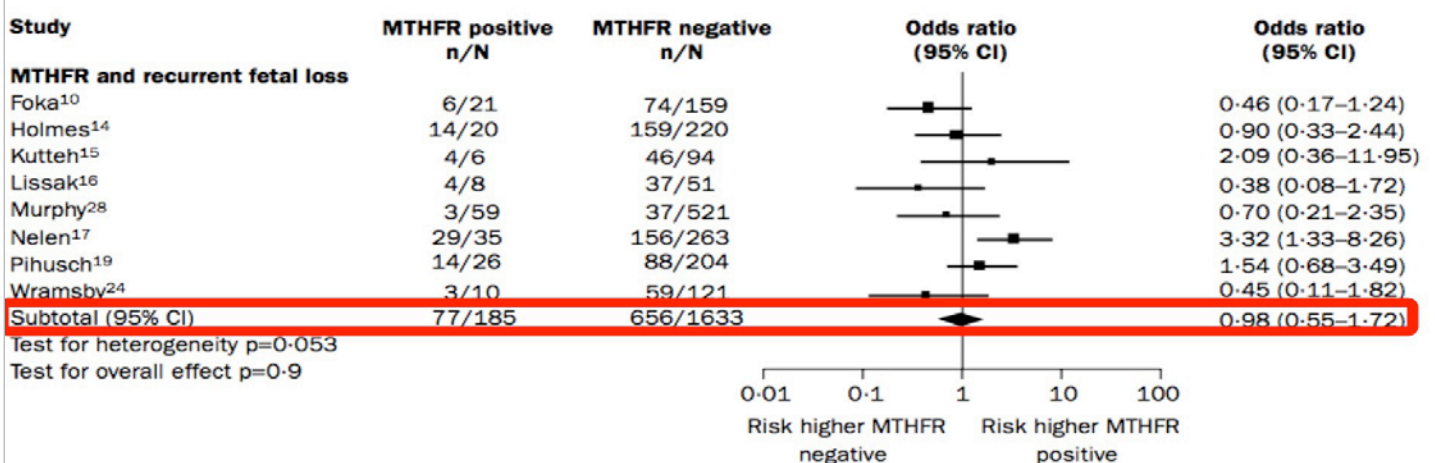
- oltre 3000 articoli pubblicati...
- qualità variabile...
- connessioni presunte con numerose malattie ...

For MTHFR, "there was this heyday of testing when we had all this preliminary data," said Elizabeth Varga, a genetic counselor at Nationwide Children's Hospital in Ohio. Then larger, better designed studies began to show that the initial associations didn't hold up.

"So really, the medical community has done an about-face, and that confuses people," Varga said.

**The Washington Post**  
Democracy Dies in Darkness

## Poliabortività



Rey et al, *Lancet* 2003

**Sono alla 19 settimana di gestazione.**

**Per poliabortività (2 aborti dopo i 40 anni) mi è stato prescritto un test di screening per trombofilia che comprendeva la mutazione MTHFR C677T per cui sono risultata eterozigote.**

**Ho letto che ci sono pareri discordanti sull'utilità di eseguire anche il dosaggio dell'omocisteina.**

**In considerazione della gravidanza, diabete gestazionale, familiarità per eventi ischemici (ma solo in età avanzata), quali sono le vostre indicazioni in merito?**

## **Iperomocisteinemia**

- **L'iperomocisteinemia è stata descritta con maggiore frequenza in donne con pre-eclampsia, distacco di placenta e aborti**
- **L'associazione con aborti ricorrenti è particolarmente discussa e non univocamente stabilita**

Levin BL et al, *J Genet Couns* 2016  
Frosst et al, *Nat Genet* 1995

## **Iperomocisteinemia**

- **American College of Obstetricians and Gynecologists:**  
“screening with homocysteine levels in **NOT** recommended”

- **National Society of Genetic Counselors :**  
“does **NOT** recommend evaluation of plasma homocysteine testing”

ACOG 2013  
Hickey et al, *Genet Med* 2013

**Sono alla 19 settimana di gestazione.**

**Per poliabortività (2 aborti dopo i 40 anni) mi è stato prescritto un test di screening per trombofilia che comprendeva la mutazione MTHFR C677T per cui sono risultata eterozigote.**

**Ho letto che ci sono pareri discordanti sull'utilità di eseguire anche il dosaggio dell'omocisteina.**

**In considerazione della gravidanza, diabete gestazionale, familiarità per eventi ischemici (ma solo in età avanzata), quali sono le vostre indicazioni in merito?**

## Iperomocisteinemia

- Esiste una debole correlazione tra iperomocisteinemia e rischio cardiovascolare (OR ~ 0.9)
- L'associazione causale con la patologie aterosclerotiche non è stata pienamente stabilita
- La supplementazione di vitamine del gruppo B non si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di patologia cardiovascolare, con l'eccezione di un modesto beneficio sull'ictus.

Homocysteine Study Collaboration, *JAMA* 2002  
Clarke et al, *PLoS Medicine* 2012  
Martí-Carvajal et al, *Cochrane Database Syst Rev* 2017

## Iperomocisteinemia

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)
	Assumed risk	Corresponding risk		
Myocardial infarction Follow-up: 1 to 7.3 years	60 per 1000	61 per 1000 (57 to 66)	RR 1.02 (0.95 to 1.10)	46,699 (12 trials)
Stroke Follow-up: 1 to 7.3 years	51 per 1000	46 per 1000 (42 to 50)	RR 0.90 (0.82 to 0.99)	44,224 (10 trials)
Death by any cause Follow-up: 1 to 7.3 years	123 per 1000	124 per 1000 (118 to 130)	RR 1.01 (0.96 to 1.06)	44,817 (11 trials)

Martí-Carvajal et al, *Cochrane Database Syst Rev* 2017

## **Conclusion**

- **Non è indicata la ricerca delle mutazioni del gene del MTHFR nella valutazione globale per aborti ricorrenti (né nello studio di patologie trombotiche)**
- **Non è indicato il dosaggio dell'omocisteinemia nella valutazione globale per aborti ricorrenti**
- **La ricerca dell'iperomocisteinemia va valutata singolarmente in pazienti con eventi trombotici venosi o arteriosi**

**Grazie per l'attenzione**