

28 marzo 2026 ore 8.30/14.00
Centro Congressi Giovanni XXIII
Viale Papa Giovanni XXIII, 106 - Bergamo

**FERRITINA E
OMOCISTEINA:
quando dosarle
e come valutarle**

5 crediti Ecm



MTHFR: come interpretare

**Anna Falanga
Bergamo**

Anna Falanga

- Nessun conflitto di interesse da dichiarare

Chi deve sottoporsi ai test per trombofilia ereditaria?

- La domanda rimane ancora dibattuta.
- Tuttavia, esiste un ampio consenso secondo cui, i test da effettuare devono essere quelli correlati con un aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV), es. il fattore V Leiden, la mutazione G20210A della protrombina, nonché i deficit di antitrombina e delle proteine C e S.

Polimorfismi del gene MTHFR

- Nonostante numerosi studi abbiano dimostrato l'assenza di un aumento del rischio trombotico associato a tali polimorfismi, i polimorfismi del gene MTHFR continuano a essere richiesti negli accertamenti per la trombofilia.
- Questo fenomeno è particolarmente comune nei cosiddetti "pannelli per la trombofilia", spesso proposti dai laboratori, che aumentano il rischio di interpretazioni errate.
- Tale disinformazione genera stress e confusione sia tra i medici, sia, soprattutto, tra i pazienti.

Perché MTHFR è ancora un problema

Test molto richiesto


elevata ansia nel paziente

Spesso sovrainterpretato

disallineamento tra evidenza scientifica e
pratica clinica

- **ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing.**
Genetics in Medicine, 2013
- Deloughery TG et al.
A call to action: MTHFR polymorphisms should not be a part of inherited thrombophilia testing.
Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2022

CONTESTO DI QUESTA RELAZIONE

- E' stato finora discusso:
 - quando dosare l'omocisteina
 - il suo ruolo in ictus e abortività
-  ora analizziamo se e quando il gene MTHFR aggiunge informazioni clinicamente utili

Obiettivi della presentazione

Chiarire cosa non è MTHFR

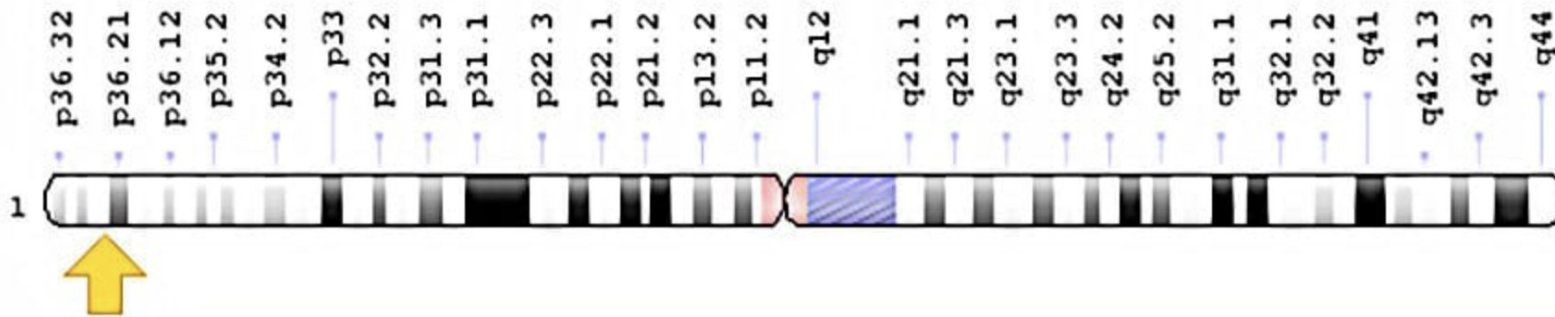
Interpretare correttamente i polimorfismi

Definire quando il test è utile (e quando no)

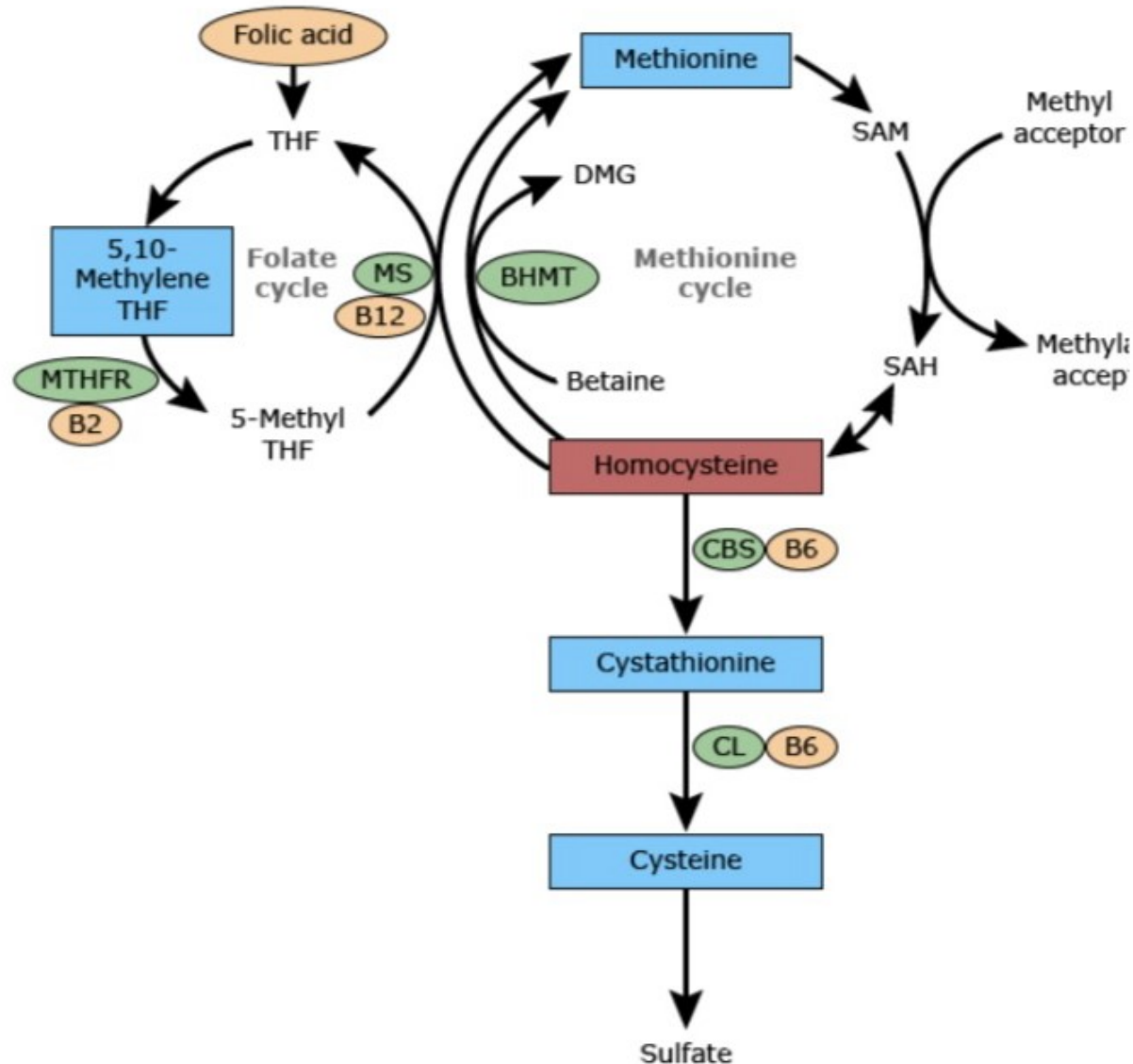
Evitare inappropriately diagnostica e terapeutica

Gene MTHFR: overview

- Gene localizzato sul cromosoma 1
- Codifica l'**enzima** metilen-tetraidrofolato reduttasi (**MTHFR**)
- Coinvolto nel metabolismo dei folati e nella metilazione



Pathways of homocysteine metabolism



Metabolismo dei folati

- Conversione del folato in 5-metil-tetraidrofolato
- Questo fornisce i gruppi metilici per il ciclo della metionina
- **La metionina viene trasformata in omocisteina**

L'omocisteina viene metabolizzata attraverso due percorsi: rimetilazione e transsulfurazione.

Enzima MTHFR e metilazione

- Metionina → S-adenosil-metionina (SAM)
- SAM = principale donatore di gruppi metilici
- Coinvolta in:
 - Metilazione DNA
 - Sintesi dei neurotrasmettitori
 - Processi di detossificazione

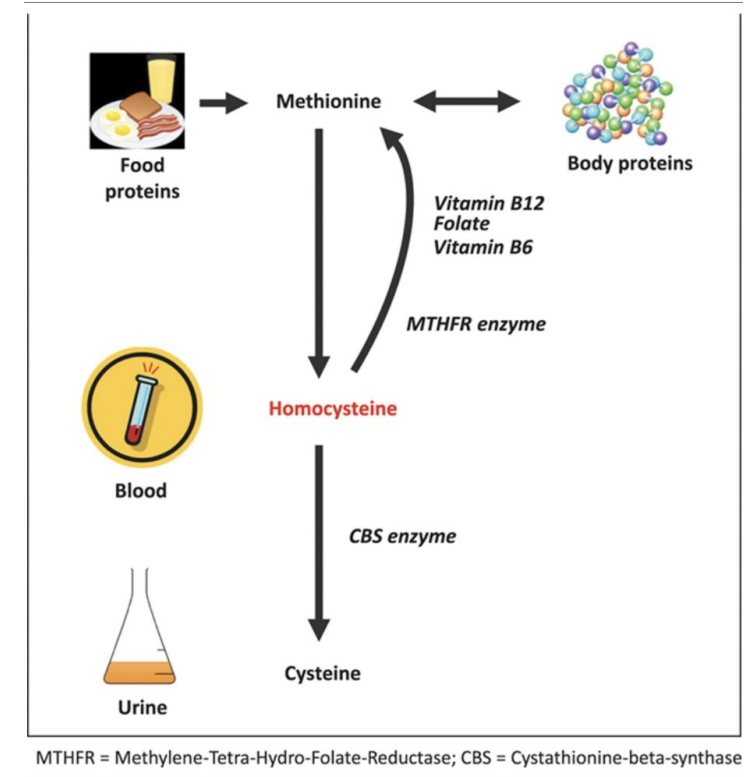
Enzima MTHFR e omocisteina

- L'omocisteina viene riconvertita in metionina
- Processo dipendente da:
 - Folati
 - vitamina B12
- Ridotta attività enzimatica → possibile aumento dell'omocisteina

Altri fattori che influenzano i livelli di omocisteina

- Stato vitaminico (B9, B12, B6)
- Funzione renale
- Età
- Stile di vita, alimentazione, fumo

👉 Il gene è solo uno dei fattori



D'Elia S et al., Homocysteine in the cardiovascular setting: what to know, what to do, and what not to do. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 2025.

Rischio di trombosi associata a trombofilia

	Trombofilia	Rischio	
Ereditaria	Deficit antitrombina	++++	SEVERA
	Deficit proteina C	+++	
	Deficit proteina S	++	
	Omozigosi Fattore V Leiden	+++	
	Omozigosi G20210A protrombina	+++	
	Eterozigosi Fattore V Leiden	+	MODERATA
	Eterozigosi G20210A protrombina	+	
Acquisita	Anticorpi antifosfolipidi	++++	SEVERA
Mista	Iperomocisteinemia	+	MODERATA
	Fattore VIII elevato	+	

Polimorfismi MTHFR principali

- C677T
- A1298C

- Nel 1988 venne segnalata una variante "termolabile" che riduceva l'efficacia dell'enzima.
- Nel 1995, venne scoperto il polimorfismo responsabile di questa caratteristica: una transizione C>T al nucleotide 677.
- Poco dopo, venne descritto un altro polimorfismo con attività ridotta, la transizione A1298C.

Entrambi sono polimorfismi comuni, non mutazioni rare

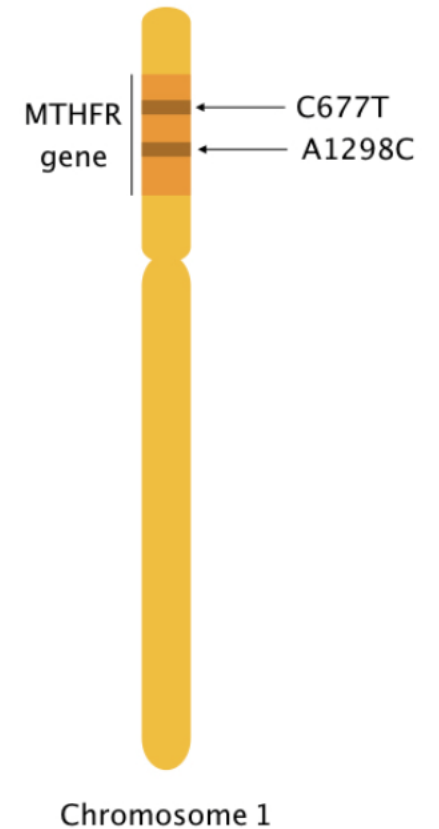
Araszkievicz AF et al.
MTHFR Gene Polymorphisms: a review.
Genes, 2025.

Assetti genetici

- Wild type
- Eterozigote
- Omozigote
- Omozigote composito (C677T/A1298C)

Polimorfismo MTHFR C677T

- Riduzione termolabile dell'attività enzimatica
- Effetto dose-dipendente
- Maggior impatto sui livelli di omocisteina



POLIMORFISMO MTHFR C677T: FREQUENZA E IMPATTO FUNZIONALE

- Il polimorfismo MTHFR C677T è la variante più comune del gene MTHFR
- La distribuzione varia in base a etnia e area geografica

Frequenza:

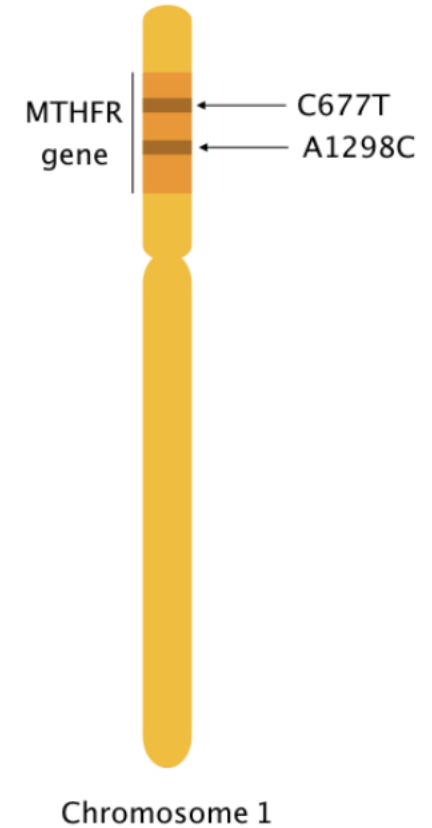
- Stati Uniti:
 - **20–40%** dei soggetti caucasici e ispanici sono **eterozigoti**
 - **1–2%** nella popolazione afroamericana
- Nord America, Europa, Australia:
 - **8–20%** della popolazione è **omozigote**

Impatto funzionale:

- Eterozigoti (C/T): attività enzimatica \approx 65% del normale
- Omozigoti (T/T): attività enzimatica \approx 30% del normale

Polimorfismo MTHFR A1298C

- Riduzione più lieve dell'attività enzimatica
- Spesso senza incremento significativo dell'omocisteina



POLIMORFISMO MTHFR A1298C

- Il polimorfismo MTHFR A1298C è meno frequente rispetto al C677T

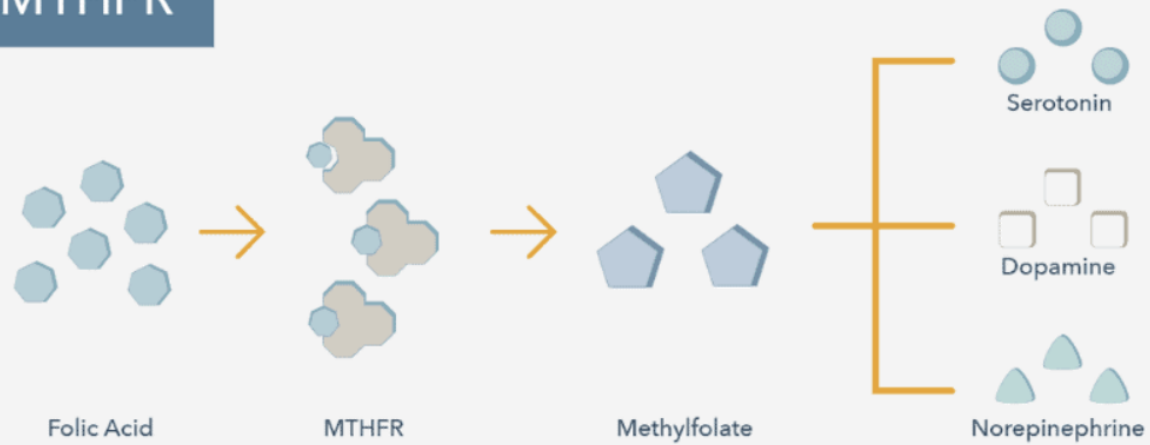
Frequenza:

- Nord America, Europa, Australia: 7–12%
- Ispanici: 4–5%
- Popolazioni asiatiche e cinesi: 1–4%

Impatto funzionale:

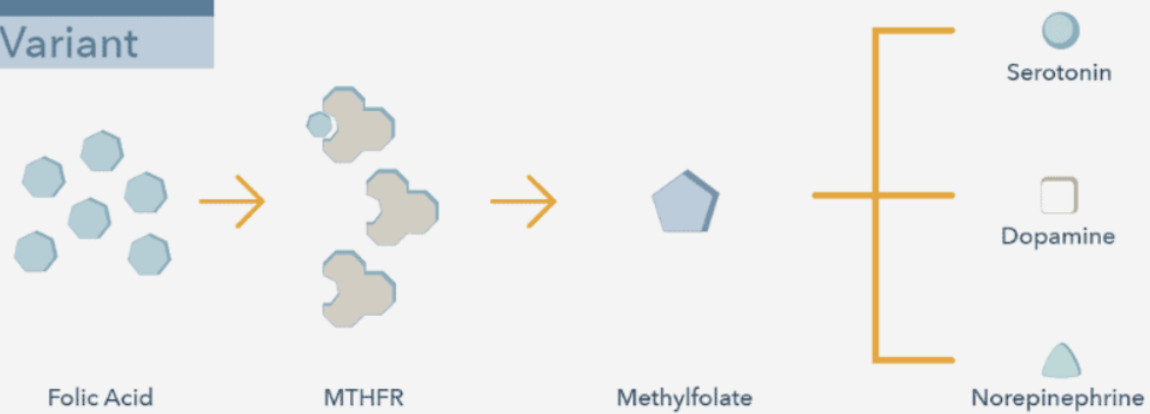
- Omozigosi A1298C: attività enzimatica \approx 60% del normale

MTHFR



MTHFR

Variant



La diminuzione dell'attività enzimatica è additiva tra questi polimorfismi.

- Ad esempio, un individuo eterozigote sia per C677T (C/T) che per A1298C (A/C), noto come **eterozigote composito**, dovrebbe mostrare una diminuzione del 55% dell'attività enzimatica dell'MTHFR (-35% di attività dovuta alla presenza di un allele T in C677T e -20% di attività dovuta alla presenza di un allele C in A1298C = -55%).
- Inoltre, **l'eterozigosi composita** è associata a livelli elevati di omocisteina plasmatica, similmente a quanto osservato negli **individui omozigoti per l'allele "T" in C677T**.

MTHFR Enzyme Activity %	677-CC	677-CT	677-TT
1298-AA	100	65	30
1298-AC	80	45	<30
1298-CC	60	<30	<<30

Frequenza nella popolazione generale

- ❖ Polimorfismi molto frequenti
- ❖ Alta prevalenza in soggetti sani
- ❖ **Bassa specificità patologica**

Interpretazione del test genetico

- Il genotipo **non è una diagnosi**
 - Il risultato genetico va sempre contestualizzato
 - L'interpretazione isolata è clinicamente fuorviante
-
- Cleveland Clinic Laboratories. Lack of evidence for MTHFR polymorphism genotyping – Recommendation: test homocysteine instead.
 - Long S, Goldblatt J. MTHFR genetic testing: controversy and clinical implications. RACGP, 2016.

Ruolo centrale dell'omocisteina

- Marker funzionale del metabolismo
- Integra la genetica con nutrizione e stile di vita
- Più informativa del solo dato genetico

Scenari clinici frequenti

- MTHFR positivo + omocisteina normale
- MTHFR positivo + omocisteina elevata
- Omocisteina elevata senza polimorfismo MTHFR

SCENARIO 1:

MTHFR positivo + omocisteina normale

- Nessuna indicazione terapeutica
- Nessuna malattia
- Rassicurare il paziente

SCENARIO 2

MTHFR positivo + omocisteina elevata

- Valutare stato vitaminico
- Intervenire sull'omocisteina
- Il gene spiega solo in parte il dato

SCENARIO 3

Omocisteina elevata senza MTHFR

- Cause nutrizionali o metaboliche
- Il gene non è necessario per spiegare il quadro
- Approccio clinico identico

MESSAGGIO CLINICO CHIAVE

-  Si interviene sul fenotipo biochimico, non sul genotipo

La storia dell'MTHFR è iniziata negli anni '90, quando la ricerca di nuovi fattori di rischio cardiovascolare si è concentrata sull'omocisteina.

- I bambini con omocistinuria, causata da mutazioni nel gene della *cistationina beta sintetasi*, mostrano gravi malattie vascolari e rischio aumentato di TEV.
- Si ipotizzava che anche lievi aumenti di omocisteina potessero favorire la comparsa di malattie vascolari in età adulta.
- Studi osservazionali hanno rilevato una correlazione tra l'omocisteina e le malattie vascolari.
- L'MTHFR è un enzima chiave nel metabolismo dei folati.

Polimorfismi MTHFR: impatto minimo in presenza di folati adeguati

- Il polimorfismo MTHFR aumenta l'omocisteina solo se i livelli di folati sono bassi, riducendo così l'importanza di questi marcatori genetici.
- Nei Paesi con integrazione standard di folati, le mutazioni MTHFR non causano un aumento significativo dell'omocisteina.

Ospina-Romero M, Cannegieter SC, den Heijer M, Doggen CJM, Rosendaal FR, Lijfering WM. Hyperhomocysteinemia and risk of first venous thrombosis: the influence of (unmeasured) confounding factors. *Am J Epidemiol.* 2018;187(7):1392-1400.

I polimorfismi del gene MTHFR non soddisfano i criteri per essere definiti una trombofilia ereditaria

- Considerando queste evidenze solide, risulta evidente che i polimorfismi del gene MTHFR non rientrano nei criteri per essere classificati come trombofilia ereditaria
- Di conseguenza, non dovrebbero essere inclusi nei pannelli diagnostici per la trombofilia.

RISCHIO CARDIOVASCOLARE

- Associazione indiretta tra MTHFR e rischio CV
- Mediata dall'omocisteina
- Nessuna indicazione a screening genetico routinario

APPROCCIO CLINICO CORRETTO

- Valutazione clinica globale
- Dosaggio dell'omocisteina
- Esami vitaminici mirati
- Non trattare il gene

RUOLO DEI FOLATI


- Fondamentali per il metabolismo
- Acido folico o folati attivi: scelta clinica
- Supplementazione solo se indicata

VITAMINE B12 e B6

- Ruolo sinergico nel metabolismo
- Carenze subcliniche frequenti
- Da valutare prima di attribuire tutto al gene

STILE DI VITA

- Alimentazione
- Fumo
- Attività fisica

-  Spesso più rilevanti del dato genetico

FOLLOW-UP

- Monitorare l'omocisteina
- Non il genotipo
- Approccio dinamico e personalizzato

CONCLUSIONI

- Il problema non è MTHFR.
- Il problema è come lo interpretiamo.

icthic.com



ICTHIC

**13th International Conference on THROMBOSIS
and HEMOSTASIS ISSUES in CANCER
(ICTHIC)**

April, 17-19th, 2026

Centro Congressi Giovanni XXIII

Viale Papa Giovanni XXIII, 106, Bergamo, Italy