Variabilità dose warfarin ha base genetica

Data 05 giugno 2005
Categoria cardiovascolare

Aplotipi diversi del gene codificante il complesso 1 della vitamina K epossido reduttasi spiegano il 25% della variabilità interpersonale della dose di warfarin necessaria.

E' stato effettuato uno studio retrospettivo in pazienti di varie razze per verificare l'assetto genetico del gene della vitamina K epossido reduttasi (VKORC1). Sono stati individuati 10 polimorfismi principali. La combinazione aplotipica A/A richiede mediamente 2.7±0.2 mg/die quella A/B 4.9±0.2 mg/die f, e quella B/B 6.2±0.3 mg/die (P<0.001). Il meccanismo molecolare della variabilità di risposta al warfarin appare regolato a livello trascrizionale. Pertanto lo studio dell'assetto aplotipico del VKORC1 consente la stratificazione predittiva dei pazienti in categorie a basso, medio ed alto dosaggio di warfarin.

fonte: NEJM 2005; 352:2285-2293.

Commento di Luca Puccetti
I risultati dello studio sono interessanti più da un punto di vista conoscitivo che pratico. La variabilità interindividuale del warfarin ha una base genetica e questo lo si sospettava. Questo studio ha chiarito, almeno in parte i meccanismi che spiegano questa variabilità. Da un punto di vista pratico è da dubitare che questa scoperta si traduca, almeno non in tempi brevi, in indicazioni operative nella pratica clinica. La copertura delle prime fasi della terapia viene fatta comunemente con eparina a basso peso molecolare e warfarin fino a quando l'INR non raggiunge il livello desiderato. La pratica di dare dosi di cumulo di warfarin per ottenere quanto prima la soglia anticoagulante desiderata è ormai raramente praticata proprio da quando esistono le eparine a basso peso molecolare (LMWH). L'utilità pratica dello studio potrebbe essere identificata in quei rari casi di pazienti che non possono praticare terapia con eparina perhè sviluppano una trombocitopenia. La trombocitopenia indotta dall'eparina (HIT) si verifica in una proporzione che va fino al 5% dei pazienti trattati con eparina bovina e al'1% dei pazienti trattati con eparina porcina. Sono stati identificati due tipi di HIT. La trombocitopenia eparina-associata non immuno-mediata è dovuta all'interazione diretta tra l'eparina e le piastrine. L'altro tipo di HIT, l'HIT immuno-mediata, è causata da IgG (HIT-IgG) eparina-dipendenti, che riconoscono il complesso tra eparina e fattore 4 piastrinico (PF4), che causa l'attivazione piastrinica mediante il recettore piastrinico Fc gammaR2a. La trombocitopenia deriva dal legame dei complessi eparina-anticorpo ai recettori Fc sulla superficie della membrana piastrinica. Il fattore piastrinico 4, una proteina cationica che lega tenacemente l'eparina, secreta dagli alfa granuli piastrinici, può localizzare l'eparina sulla superficie delle piastrine e delle cellule endoteliali. Inoltre, i complessi fattore piastrinico 4-eparina sono i principali antigeni. Si possono formare aggregati piastrinici, che causano l'ostruzione dei vasi. Il monitoraggio regolare del numero delle piastrine è il metodo più adatto alla diagnosi precoce della HIT, soprattutto se viene utilizzata l'eparina non frazionata (UFH). Sono disponibili test funzionali e con antigeni, in grado di confermare la HIT. La sospensione del trattamento con eparina e il trattamento con un agente che inibisca direttamente la trombina, o ne diminuisca la produzione, dovrebbero essere avviati prima della conferma di laboratorio, data la rapidità con la quale si verificano le complicazioni trombotiche in seguito alla diminuzione del numero delle piastrine. Sono disponibili anticoagulanti alternativi, Danaparoide (eparinoide a), Argatroban (un inibitore sintetico diretto trombinico) e Lepirudin (un inibitore ricombinante diretto trombinico), in grado di complementare la terapia anticoagulativa nei pazienti affetti da HIT. Attualmente, il metodo più efficace per ridurre il rischio di HIT è l'uso di eparina a basso peso molecolare al posto dell'UFH, quando ciò sia possibile, in quanto la LMWH si associa meno frequentemente alla HIT.

1) A. Greinacher, N. Lubenow (Dic 2003) http://www.orpha.net.

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 24/11/2026 alle ore 20:57 | Pagina 1 di 1