



βιοGenetika

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ



Θρομβοφιλία

Η **θρομβοφιλία** αναφέρεται στην κατάσταση **υπερπηκτικότητας** του αίματος, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών ή φλεβικών θρομβώσεων. Τέτοιου είδους ανωμαλίες του μηχανισμού πήξης πιστοποιούνται στο 50% των ατόμων που εμφανίζουν θρομβωτικό επεισόδιο (π.χ. θρόμβωση στις εν τω βάθει φλέβες του κάτω άκρου) το οποίο δεν προκλήθηκε από άλλο αίτιο. Η θρομβοφιλία μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα θρομβοεμβολισμού.



Ο όρος **κληρονομική θρομβοφιλία** αναφέρεται στις περιπτώσεις εκείνες που γενετικοί παράγοντες προδιαθέτουν για την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE), ενώ η επίκτητη θρομβοφιλία σχετίζεται με καταστάσεις που προκύπτουν αργότερα στη ζωή του ατόμου.

Οι πιο κοινές παθήσεις που συνδέονται με τη θρομβοφιλία είναι οι θρομβώσεις των εν τω βάθει φλεβών και η πνευμονική εμβολή, οι οποίες αναφέρονται συνολικά με τον όρο «φλεβική θρομβοεμβολή». Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι η ανάπτυξη θρόμβου στο βαθύτερο φλεβικό δίκτυο. Μπορεί να συμβεί εκτός από την κλασική θέση των κάτω άκρων και σε

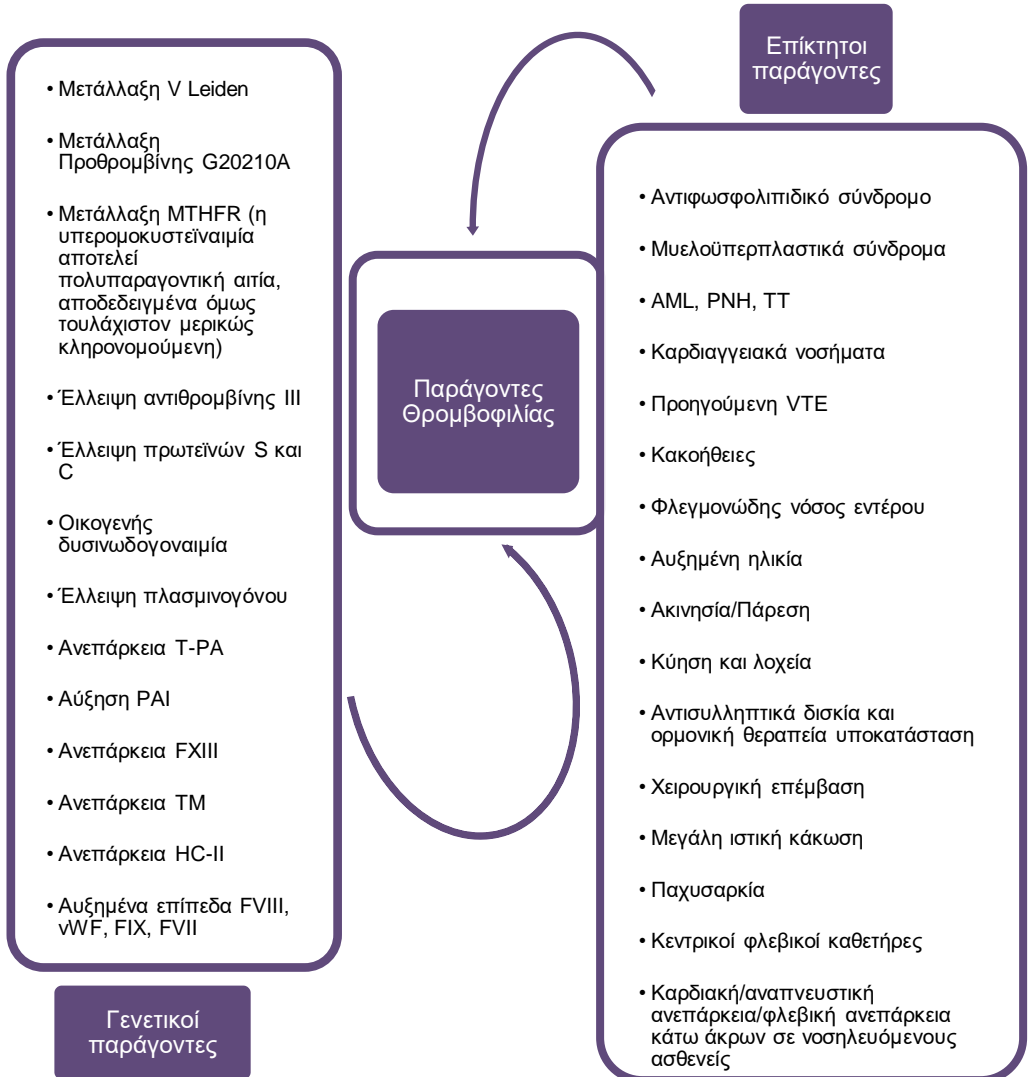


οποιαδήποτε άλλη θέση του δικτύου και χαρακτηρίζεται από πόνο, οίδημα και ερυθρότητα. Η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης είναι περίπου 1-2 περιστατικά ανά 1000 άτομα ετησίως και παγκοσμίως περίπου 10 εκατομμύρια περιστατικά ανά έτος. Η μετακίνηση θρόμβου ή τμήματός του, από τις βαθύτερες φλέβες προς την πνευμονική κυκλοφορία μπορεί να προκαλέσει πνευμονική εμβολή. Η πνευμονική εμβολή οφείλεται σε οξεία απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας από θρόμβο και η σοβαρότητά της εξαρτάται από το μέγεθος του θρόμβου και την έκταση της απόφραξης. Ανάλογα με το μέγεθος και την τοποθεσία του θρόμβου, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδια έναρξη βραχύπνοιας, στηθάγχης, αίσθησης των παλμών ή ακόμα και σε κατάρρευση, σοκ και καρδιακή ανακοπή. Η επίπτωση της στην Ευρώπη εκτιμάται περίπου σε 3-4 περιστατικά ανά 10000 άτομα ετησίως.

Η φλεβική θρόμβωση ενδέχεται επίσης να συμβεί σε πιο ασυνήθιστες περιοχές: στις εγκεφαλικές φλέβες, στις ηπατικές (θρόμβωση της πυλαίας ή της ηπατικής φλέβας), στη μεσεντέρια, στις νεφρικές, αλλά και στις φλέβες του άνω άκρου. Τέλος, η θρομβοφιλία έχει συνδεθεί με επαναλαμβανόμενες αποβολές και πιθανώς με ποικίλες επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη, όπως είναι η περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου, η θνησιγένεια, σοβαρή προεκλαμψία ή και πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα. Η αρτηριακή θρόμβωση παρουσιάζεται στις αρτηρίες και περιλαμβάνει κυρίως το έμφραγμα του μυοκαρδίου (θρόμβος στα στεφανιαία αγγεία της καρδιάς) και το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (θρόμβος στις αρτηρίες του εγκεφάλου).



Οι κυριότεροι γενετικοί και επίκτητοι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε καταστάσεις θρομβοφιλίας είναι οι εξής:



Ενδείξεις κληρονομικής θρομβοφιλίας

- Ασθενείς με φλεβική θρόμβωση σε νεαρή ηλικία (<40 ετών)
- Ασθενείς με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις ή/και θρομβώσεις σε ασυνήθη σημεία
- Ασθενείς ανεξαρτήτου ηλικίας με οικογενειακό ιστορικό θρομβοφιλίας (συγγενείς πρώτου βαθμού και θρόμβωση σε ηλικία <50 ετών)
- Μέλη οικογένειας, όπου ανιχνεύθηκε μετάλλαξη σε κάποιον από τους 3 βασικούς παράγοντες (V Leiden, MTHFR, Προθρομβίνη)
- Γυναίκες πριν πάρουν αντισυλληπτικά ή ορμονικά σκευάσματα
- Γυναίκες με καθ'έξιν αποβολές
- Γυναίκες με ιστορικό αποκόλλησης πλακούντα
- Ασθενείς με διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
- Γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας
- Γυναίκες με ιστορικό ενδομήτριου θανάτου
- Γυναίκες με ιστορικό ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης εμβρύου

Σε περιπτώσεις που ισχύουν κάποια από τα παραπάνω συνίσταται περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος για έναν ή περισσότερους γενετικούς παράγοντες θρομβοφιλίας.

Η εργαστηριακή διερεύνηση των αιματολογικών διαταραχών που σχετίζονται με κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία περιλαμβάνει:



1. Γενική εξέταση αίματος
2. Μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης και του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης
3. Μέτρηση των επιπέδων των φυσιολογικών ανασταλτών της πήξης
 - a. α. αντιθρομβίνη (AT)
 - b. β. πρωτεΐνη C (PC)
 - c. γ. πρωτεΐνη S (PS),
4. Έλεγχο για της παρουσίας της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden
5. Έλεγχο για την παρουσία της μετάλλαξης G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης (FIIIG20210A)
6. Έλεγχο για την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου, αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων και αντισωμάτων έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης I (anti-β2-GP1)

Παρουσία μιας εργαστηριακής θρομβοφιλικής διαταραχής δεν σημαίνει θρόμβωση.

Για την πιθανότητα θρόμβωσης έχουν σημασία:

- το είδος της διαταραχής
- τυχόν συνδυασμοί ή ομοζυγωτίες
- συνύπαρξη επιπρόσθετων παραγόντων
- άγνωστοι έως σήμερα συντελεστές

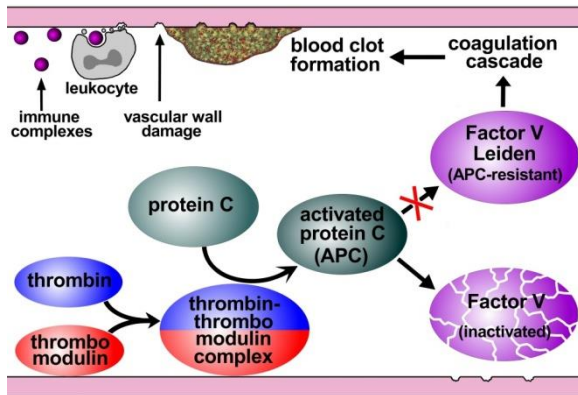
Η κλινική θρόμβωση είναι πολυπαραγοντική και προκύπτει από συμπληρωματική δράση γνωστών και αγνώστων, κληρονομικών και επίκτητων διαταραχών.



Μοριακή ανίχνευση κληρονομικής θρομβοφιλίας

Ανίχνευση μετάλλαξης παράγοντα V (V – Leiden)

Προκύπτει από σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο του FV (G1691A), όπου αντικατάσταση της αργινίνης από γλουταμίνη κατά τη μετάφραση του γονιδίου δημιουργεί ένα προϊόν ανθεκτικό στη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC) κατά την πήξη. Το αποτέλεσμα αυτής της αντίστασης είναι η αύξηση των επιπέδων της θρομβίνης στο αίμα και ο αυξημένος κίνδυνος για θρομβοεμβολισμό των φλεβών (VTE). Η αντίσταση στην APC (activated protein C resistance, APCR) περιγράφηκε ως βασική διαταραχή για πρώτη φορά από τους Dahlback και Hildebrand το 1994. Διάφορες ομάδες ερευνητών κατέδειξαν στη συνέχεια ότι το 90% περίπου των περιπτώσεων με APCR οφείλεται στην παρουσία ενός αλληλόμορφου του FV που είναι ανθεκτικό στην πρωτεολυτική δράση της PC. Το αλληλόμορφο αυτό ονομάστηκε FV Leiden. Ο παράγοντας V Leiden κληρονομείται ως αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο το οποίο όμως εμφανίζει ατελή επικράτηση.



Η σημειακή μετάλλαξη FV-Leiden (G1691A ή R506Q) αποτελεί τον κυριότερο γενετικό παράγοντα θρομβοφιλίας στο γενικό πληθυσμό. Ετεροζυγωτία για τον παράγοντα V παρατηρείται σε περίπου το 5% του πληθυσμού. Το μεταλλαγμένο γονίδιο βρίσκεται στο 20% των ιδιοπαθών φλεβικών θρομβώσεων και στο 60% των φλεβικών θρομβώσεων στις έγκυες γυναίκες.

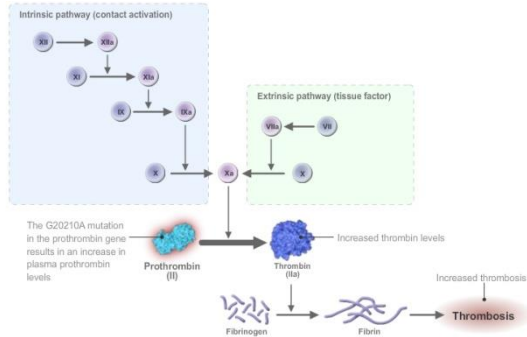
Άτομα ετερόζυγα για τη μετάλλαξη έχουν 5-10 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ενώ αντίστοιχα σε άτομα ομόζυγα για τη μετάλλαξη ο κίνδυνος αυξάνεται 50 – 100 φορές.

Ανίχνευση μετάλλαξη προθρομβίνης (G20210A)

Προκύπτει από αντικατάσταση της γουανίνης 20210 με αδενίνη (G20210A) στο 3' άκρο του γονιδίου και οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης στην κυκλοφορία. Υψηλότερες συγκεντρώσεις προθρομβίνης οδηγούν στη δημιουργία αυξημένων επιπέδων θρομβίνης, που έχει ως αποτέλεσμα την υπέρμετρη ανάπτυξη πηγμάτων ινώδους (fibrin clots). Η μετάλλαξη στο γονίδιο της προθρομβίνης ευθύνεται για το 20% της κληρονομούμενης θρομβοφιλίας. Το μεταλλαγμένο γονίδιο κληρονομείται ως αυτοσωμικό επικρατές με ελλιπή επικράτηση και αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση φλεβικού θρομβοεμβολισμού και εγκεφαλικής φλεβικής θρόμβωσης. Άτομα ετερόζυγα για τη μετάλλαξη παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου της τάξεως του 3-11% σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Αντίστοιχα η ομοζυγωτία



για την μετάλλαξη, αν και εμφανίζεται πολύ πιο σπάνια (1/10000), αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο.



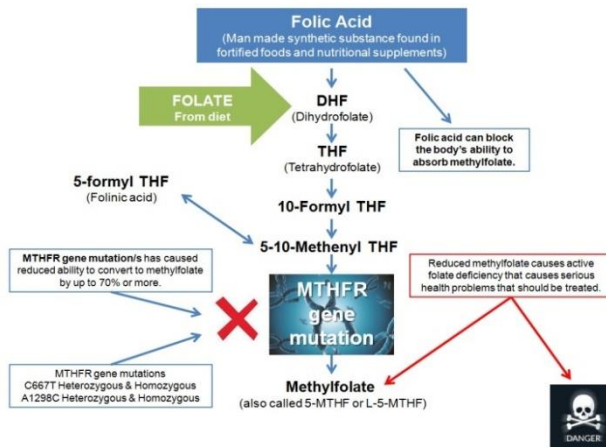
Αξίζει να σημειωθεί ότι ασθενείς που είναι ετερόζυγοι για την F2 G20210A μετάλλαξη και φέρουν και την μετάλλαξη R506Q του παράγοντα V Leiden παρουσιάζουν VTE επεισόδιο σε νεαρότερη ηλικία και έχουν υψηλότερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενης θρόμβωσης σε σχέση με τους ετεροζυγώτες για καθεμιά από τις μεταλλαγές. Η συν-κληρονομικότητα και για τις δύο μεταλλαγές συμβαίνει περίπου με συχνότητα 1 στα 1,000 άτομα περίπου στο γενικό πληθυσμό και σε ποσοστό 1–5% σε άτομα με VTE. Ο έλεγχος κρίνεται απαραίτητος σε γυναίκες πριν ξεκινήσουν χρήση αντισυλληπτικών ή ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης.

Ανίχνευση μεταλλάξης ομοκυστεΐνης MTHFR (C677T)

Προκύπτει από την αντικατάσταση της κυτοσίνης (C) στη θέση 677 από θυμίνη (T), προκαλώντας αύξηση της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης στο αίμα (ομοκυστεΐναιμία) και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα θρομβοφιλίας. Αυτή η αλλαγή (C677T)



σε επίπεδο νουκλεοτιδίου έχει ως αποτέλεσμα σε αμινοξικό επίπεδο την αντικατάσταση του αμινοξέος αλανίνη με βαλίνη και δημιουργεί μια μορφή του ενζύμου MTHFR που έχει μειωμένη ενεργότητα σε υψηλές θερμοκρασίες (θερμοασταθές). Το MTHFR είναι ένας συμπαραγοντας απαραίτητος για την μετατροπή της ομοκυστεΐνης (η οποία δρα τοξικά προς το ενδοθηλιακό τοίχωμα των αγγείων) προς μεθειονίνη. Για το λόγο αυτό λοιπόν, άτομα με



αυτή τη θερμοασταθή μορφή του ενζύμου έχουν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα τους και κατά συνέπεια αυξημένο κίνδυνο φλεβικών και αρτηριακών θρομβώσεων. Η αυξημένη ομοκυστεΐνη αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρωση, αγγειακό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσο και καρδιαγγειακή πάθηση. Η συχνότητα εμφάνισης αυτής της μετάλλαξης είναι περίπου 30 – 40% στους Καυκάσιους σε ετεροζυγωτία ενώ σε ομοζυγωτία εμφανίζεται σε ποσοστό 12-15% στον ευρωπαϊκό πληθυσμό. Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο αίμα επηρεάζονται και από περιβαλλοντικούς παράγοντες (πχ



διατροφή). Ένα 10% του ολικού κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο μπορεί να αποδοθεί στα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης στο πλάσμα. Η ομοζυγωτία για την C677T μετάλλαξη σχετίζεται με ήπια και μέσου βαθμού υπερομοκυστεϊναιμία και με μια τριπλάσια αύξηση στον κίνδυνο πρόωρης καρδιαγγειακής ασθένειας ενώ συνδέεται και με αυξημένο κίνδυνο γυναικολογικών επιπλοκών (π.χ., προεκλαμψία, αποκόλληση πλακούντα, κίνδυνο αποβολής, καθυστερημένη ανάπτυξη νεογνού). Η ετεροζυγωτία για την C677T μεταλλαγή δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρης καρδιαγγειακής ασθένειας. Αξίζει να σημειωθεί ότι φαίνεται να υπάρχει αλληλεπίδραση των μεταλλάξεων του MTHFR με άλλες μεταλλάξεις (πχ V Leiden)

Πέρα από τον βασικό έλεγχο των πιο πάνω μεταλλάξεων για την ανίχνευση γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με προδιάθεση για καρδιαγγειακά νοσήματα ή αθηροσκλήρωση προτείνονται και περαιτέρω εξετάσεις για την ανίχνευση μεταλλάξεων όπως: FV (μετάλλαξη **R2 H1299A**), MTHFR (μετάλλαξη **A1298C**), Factor XIII (μετάλλαξη **V34L**), PAI-1 - αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (πολυμορφισμός **675 4G/5G**), ACE - μετατρεπτικό γονίδιο της αγγειοτενσίνης (πολυμορφισμός **I/D**), GrIa (πολυμορφισμός **807C/T**), GrIIa (πολυμορφισμός **HPA1a/b**), Apo B (μετάλλαξη **R3500Q**), ApoE (μελέτη απλότυπων **E2/E3/E4**), Ινωδογόνο (μετάλλαξη **-455G>A**)



Στο Κέντρο Μοριακής Βιολογίας και Κυτταρογενετικής **βιοGenetika**, παρέχεται ο μοριακός έλεγχος της Θρομβοφιλίας. Με τις μεθόδους που χρησιμοποιούμε μπορούμε να ανιχνεύσουμε μεταλλάξεις σε πάσχοντα άτομα καθώς και σε ασυμπτωματικούς φορείς της νόσου. Αυτή τη στιγμή στη **βιοGenetika** πραγματοποιείται:

- Ανίχνευση μετάλλαξης Παράγοντα V (LEIDEN G1691A)
- Ανίχνευση μετάλλαξης Παράγοντα V (R2 H1299A)
- Ανίχνευση μετάλλαξης Προθρομβίνης (Παράγοντας II – G20210A)
- Ανίχνευση μετάλλαξης V34L του Παράγοντα XIII
- Ανίχνευση μετάλλαξης Ομοκυστεΐναιμίας (MTHFR, C677T)
- Ανίχνευση μετάλλαξης Ομοκυστεΐναιμίας (MTHFR, A1298C)
- Ανίχνευση μετάλλαξης αναστολέα πλασμινογόνου (PAI-1, 675 4G/5G)
- Ανίχνευση πολυμορφισμού γλυκοπρωτεΐνης GPIa
- Πολυμορφισμός GPIIIa (HPA1a/b, L33P)
- Πολυμορφισμός απολιποπρωτεΐνης E (APO E)
- Ανίχνευση πολυμορφισμού απολιποπρωτεΐνης B (APO B -R3500Q)
- Ανίχνευση μετάλλαξης ενζύμου Αγγειοτενσίνης (ACE, I/D)
- Ανίχνευση πολυμορφισμού 786 T>C Οξειδίου Αζώτου Ενδοθηλίου



- Ανίχνευση πολυμορφισμού 894G>T Οξειδίου Αζώτου Ενδοθηλίου
- Ανίχνευση πολυμορφισμού 804 C>A της λεμφοτοξίνης A
- Ανίχνευση μετάλλαξης ινωδογόνου B (-455 G>A)

Βιβλιογραφία

- Dahlbäck, Björn. "Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders." *Blood* 112.1 (2008): 19-27.
- Emerging CV Risk Factors. American Association for Clinical Chemistry. Washington, DC (Accessed: 23 Oct 2009)
- Heit, John A. "Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management." *ASH Education Program Book 2007.1* (2007): 127-135.
- Kyrle, Paul Alexander, Frits R. Rosendaal, and Sabine Eichinger. "Risk assessment for recurrent venous thrombosis." *The Lancet* 376.9757 (2010): 2032-2039.
- Nicolaes, Gerry AF, and Björn Dahlbäck. "Activated protein C resistance (FVLeiden) and thrombosis: Factor V mutations causing hypercoagulable states." *Hematology/Oncology Clinics* 17.1 (2003): 37-61.
- Steegers-Theunissen, Régine P., et al. "Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation." *Obstetrics & Gynecology* 104.2 (2004): 336-343.
- Tripodi, Armando. "A review of the clinical and diagnostic utility of laboratory tests for the detection of congenital thrombophilia." *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Vol. 31. No. 01. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA., 2005.



