

Συγγενής Θρομβοφιλία

Σειρά άρθρων αφιερωμένα στον κλινικό ιατρό
για τη χρησιμότητα και την αξιοπιστία των ανοσολογικών εξετάσεων



ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ:
ΙΩΑΝΝΗΣ ΡΟΥΤΣΙΑΣ
Μικροβιολόγος - Ανοσολόγος
Λέκτορας Παν/μίου Αθηνών

Περίληψη: Ο όρος θρομβοφιλία περιγράφει μια προδιάθεση για θρόμβωση των αρτηριών ή των φλεβών. Τα τελευταία 35 χρόνια έχουν αναγνωριστεί πολλοί γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για φλεβική θρόμβωση, οι οποίοι περιγράφονται συνοπτικά παραθέτοντας την συχνότητα εμφάνισής τους και τον κίνδυνο που προσδίδουν για την εμφάνιση θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Τέλος, δίδονται πρακτικές οδηγίες για τον σωστό εργαστηριακό έλεγχο για τη διερεύνηση συγγενούς θρομβοφιλίας.

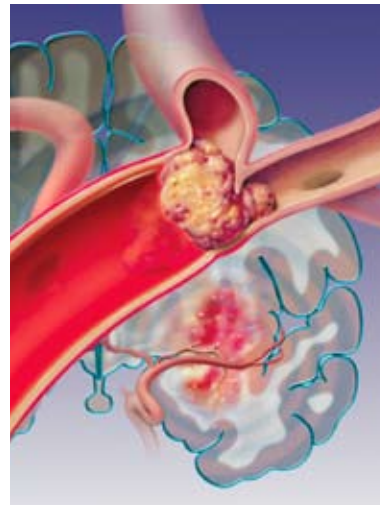
Λέξεις κλειδιά: Συγγενής θρομβοφιλία, V-Leiden, προθρομβίνη, MTHFR

Εισαγωγικά στοιχεία

Η ιστορία (της θρομβοφιλίας) ξεκίνησε στα μέσα της δεκαετίας του '70, με τα αεροπορικά ταξίδια!... και με την ανάγκη των αεροπορικών εταιριών να ελαττώσουν το διαθέσιμο χώρο για κάθε επιβάτη προκειμένου να μεγιστοποιήσουν την μεταφορική ικανότητα των αεροπλάνων. Παρατηρήθηκε τότε πως ένας αριθμός επιβατών παρουσίαζε –συνήθως στα κάτω άκρα– φλεβική θρόμβωση μετά από πολύωρη υπερατλαντική πτήση. Κοινό χαρακτηριστικό αυτών των περιπτώσεων ήταν ότι επρόκειτο για επιβάτες οικονομικής θέσης με προδιάθεση για ανάπτυξη θρόμβωσης. Το 1965, ο Egenberg περιέγραψε την προδιάθεση για ανάπτυξη φλεβικών θρομβώσεων σε μια Νορβηγική οικογένεια που αργότερα αποδείχθηκε ότι έπασχε από έλλειψη αντιθρομβίνης. Το 1993, ο Dahlback περιέγραψε οικογένειες με θρομβοφιλική διάθεση των οποίων το πλάσμα παρουσίαζε φτωχή ανταπόκριση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, και αναγνώρισε ένα νέο μηχανισμό κληρονομικής θρομβοφιλίας. Αργότερα αποδείχθηκε ότι μια μετάλλαξη στον παράγοντα V είναι η πιο συχνή αιτία αντοχής στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Ο παράγοντας V που φέρει την μετάλλαξη αυτή ονομάζεται παράγοντας V-Leiden και πήρε την ονομασία του από τη μικρή πόλη της Ολλανδίας όπου βρισκόταν το εργαστήριο του ερευνητή αιματολόγου.

Ορισμός της συγγενούς θρομβοφιλίας

Συγγενής θρομβοφιλία είναι μία κληρονομούμενη κατά-



Εικόνα 1. Σχηματισμός θρόμβου και απόφραξη αγγείων κατά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια.

σταση υπερπηκτικότητας που προδιαθέτει ένα νέο άτομο, ηλικίας <40 ετών, για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια ή και για αρτηριακές θρομβώσεις. Περίπου 1 στους 7 Έλληνες πάσχει από θρομβοφιλία. Η θρομβοφιλία μπορεί να εμφανιστεί σαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Ακόμα, ορισμένες γυναίκες με συγγενή θρομβοφιλία εμφανίζουν ανωμαλίες στην πλακουντιακή κυκλοφορία που μπορεί να προκαλέσουν διάφορες δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης (αυτόματη έκτρωση, αποκόλλη-

Πίνακας 1. Ποιοι θα πρέπει να ελέγχονται για συγγενή θρομβοφιλία;

- Ασθενείς με επιπολής ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και ηλικία <50 ετών
- Ασθενείς ανεξαρτήτου ηλικίας με φλεβική θρόμβωση και θετικό οικογενειακό ιστορικό
- Γυναίκες πριν πάρουν αντισυλληπτικά ή σκευάσματα για ορμονική υποκατάσταση
- Ασθενείς με πνευμονική εμβολή
- Ασθενείς με θρόμβωση σε ασυνήθη σημεία (π.χ. μεσεντερίων, ηπατικών, νεφρικών ή εγκεφαλικών φλεβών)
- Μέλη οικογένειας, όπου ανιχνεύτηκε μετάλλαξη FV Leiden ή MTHFR ή μετάλλαξη προθρομβίνης
- Γυναίκες με ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποβολών
- Γυναίκες με αποκόλληση πλακούντα, ενδομήτριο θάνατο ή τοξιναιμία κύησης
- Μητέρες με ελλειποβαρή ή πρόωρα νεογνά
- Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Ασθενείς με διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
- Ασθενείς με αιφνίδια πορφύρα

Πίνακας 2. Ποιες εξετάσεις πραγματοποιούνται για τη διερεύνηση της θρομβοφιλίας;

- Πρωτεΐνη S
- Πρωτεΐνη C
- Αντιθρομβίνη III
- Μετάλλαξη V-Leiden (μοριακός έλεγχος με PCR)
- Μετάλλαξη C677T MTHFR (μοριακός έλεγχος με PCR)
- Μετάλλαξη G20210A προθρομβίνης (μοριακός έλεγχος με PCR)
- Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης (IgG, IgM)
- Αντισώματα έναντι β2GPI (IgG, IgM)
- Αντιπηκτικό Λύκου
- Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-r)^{1,2}
- Πηκτινολογικός έλεγχος: PT, APTT²
- Ομοκυστεΐνη, ινωδογόνο, παράγοντας πήξης VIII²

¹τα 2ης γενεάς τεστ ανιχνεύουν με ευαισθησία και ειδικότητα που αγγίζει το 100% την ύπαρξη της μετάλλαξης V-Leiden
²συνιστώνται από ορισμένα κέντρα μόνο

ση πλακούντα, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, προεκλαμψία και ενδομήτριο θάνατο). Οι δυσμενείς εκβάσεις παρατηρούνται στο 0,2-3% των κυήσεων και αποτελούν την κύρια αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τέλος, ορισμένες μελέτες συσχετίζουν την θρομβοφιλία και με την εμφάνιση θρομβώσεων στο αρτηριακό σκέλος (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου), αλλά πολλές άλλες έχουν αποτύχει να αποδείξουν σαφή συσχέτιση.

Άπια συγγενούς θρομβοφιλίας

Ο G506A πολυμορφισμός του παράγοντα V, ο G20210A πολυμορφισμός του παράγοντα II και ο C677T πολυμορφισμός του MTHFR γονιδίου είναι οι 3 πιο σημαντικές μορφές κληρονομικής θρομβοφιλίας. Είναι υπεύθυνες για την πλειοψηφία των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε άτομα που δεν έχουν άλλο εμφανή παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση. Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C, η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S και η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III είναι σπανιότερες μορφές κληρονομικής θρομβοφιλίας.

G506A πολυμορφισμός του παράγοντα V (παράγοντας V Leiden)

Ο G506A πολυμορφισμός του παράγοντα V (παράγοντας V-Leiden) οφείλεται στη μετάλλαξη της αδενίνης 506 σε γουανίνη (A506G). Ο παράγοντας V-Leiden είναι ανθεκτικός στην αδρανοποίηση από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και είναι υπεύθυνος για αυξημένη δημιουργία θρομβίνης.

Σε ετερόζυγη μορφή ο G506A πολυμορφισμός του παράγοντα V ανευρίσκεται περίπου στο 5-9% του Καυκάσιου

πληθυσμού. Αυξάνει κατά 3-5 φορές τον κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Είναι υπεύθυνος για το 20-40% των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων στο γενικό πληθυσμό και για το 40% των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε ομόζυγη μορφή ο G506A πολυμορφισμός του παράγοντα V ανευρίσκεται πολύ σπάνια. Αυξάνει κατά 100 φορές τον κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

G20210A πολυμορφισμός του παράγοντα II

Ο G20210A πολυμορφισμός του παράγοντα II οφείλεται στη μετάλλαξη της γουανίνης 20210 σε αδενίνη (G20210A). Προκαλεί αυξημένη βιοσύνθεση της προθρομβίνης από το ήπαρ που οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα προθρομβίνης στο πλάσμα (150-200%). Σε ετερόζυγη μορφή ο G20210A πολυμορφισμός του παράγοντα II, ανευρίσκεται στο 2-4% του Καυκάσιου πληθυσμού. Αυξάνει κατά 3 φορές τον κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Είναι υπεύθυνος για το 6% των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων στο γενικό πληθυσμό και για το 17% των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυξάνει επίσης τον κίνδυνο για θρόμβωση των φλεβών του εγκεφάλου. Σε ομόζυγη μορφή ο G20210A πολυμορφισμός του παράγοντα II, ανευρίσκεται πολύ σπάνια. Αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

C677T πολυμορφισμός του MTHFR γονιδίου

Δύο ένζυμα (η β-συνθετάση της κυσταθειονίνης και η αναγωγή του μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού MTHFR) και

τρεις βιταμίνες (B6, B12 και το φυλλικό οξύ) παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα: Η αναγωγή του μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) ρυθμίζει την επαναμεθύλωση της ομοκυστεΐνης και την μετατροπή της σε μεθειονίνη. Μετάλλαξη του γονιδίου MTHFR στο νουκλεοτίδιο 677 (με αντικατάσταση μιας γουανίνης από θυμιδίνη) καθιστά το ένζυμο θερμοευσίσθητο και προκαλεί έκπτωση της ενζυμικής δραστηριότητας με συνέπεια την αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο αίμα. Σε ομόζυγη μορφή ο C677T πολυμορφισμός του MTHFR γονιδίου, ανευρίσκεται στο 5-15% του Καυκάσιου πληθυσμού. Αποτελεί την πιο συχνή αιτία υπερομοκυστεϊναιμίας. Η ετερόζυγη μορφή του πολυμορφισμού είναι πολύ συχνή (εμφανίζεται στο 40% του γενικού πληθυσμού) και δεν οδηγεί σε υπερομοκυστεϊναιμία. Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα επηρεάζονται και από την διατροφή. Η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέως, της βιταμίνης B6 και της βιταμίνης B12, προκαλεί αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στο πλάσμα. Η υπερομοκυστεϊναιμία προκαλεί βλάβη των αγγείων με διάφορους μηχανισμούς και είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακό επεισόδιο και περιφερική αγγειακή νόσο. Συγκεκριμένα, διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η ομοκυστεΐνη δρα βλαπτικά στο τοίχωμα των αγγείων (με τρόπο παρόμοιο με αυτόν της χοληστερίνης αλλά 8 φορές πιο έντονα) και μετατρέπει τις αντιθρομβωτικές ιδιότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων σε προθρομβωτικές. Αυξάνει κατά 2-3 φορές τον κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C

Σε ετερόζυγη μορφή η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C, ανευρίσκεται περίπου στο 0,2% του γενικού πληθυσμού. Αυξάνει κατά 7 φορές τον κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, ιδιαίτερα μετά την ενηλικίωση. Το 50% των ασθενών παρουσιάζει φλεβοθρομβοεμβολικό επεισόδιο μέχρι την ηλικία των 40 ετών. Είναι υπεύθυνη για το 2,7-4,6% των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σε ομόζυγη μορφή η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Σε αυτούς τους ασθενείς τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια εμφανίζονται αμέσως μετά τη γέννηση.

Ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S

Σε ετερόζυγη μορφή η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S, ανευρίσκεται περίπου στο 0,1% του πληθυσμού. Αυξάνει κατά 6 φορές τον κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Το 50% των ασθενών παρουσιάζει φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο μέχρι την ηλικία των 45 ετών. Είναι υπεύθυνη για το 2,2% των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σε ομόζυγη μορφή η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Σε αυτούς τους ασθενείς τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια εμφανίζονται αμέσως μετά τη γέννηση.

Ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III

Σε ετερόζυγη μορφή η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III ανευρίσκεται περίπου στο 0,02-0,05% του γενικού πληθυσμού. Αυξάνει κατά 5 φορές τον κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Είναι υπεύθυνη για το 1% των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σε ομόζυγη μορφή η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III δεν είναι συμβατή με τη ζωή.

Συνδυασμοί κληρονομικής ή/και Επίκτητης Θρομβοφιλίας

Όταν ανευρίσκονται στο ίδιο άτομο περισσότερα του ενός κληρονομικά αίτια θρομβοφιλικής διάθεσης, ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος πολλαπλασιάζεται. Για παράδειγμα, στα άτομα ο G506A πολυμορφισμός του παράγοντα V συνυπάρχει με τον G20210 A πολυμορφισμό του παράγοντα II ή την ομόζυγη μορφή του C677T πολυμορφισμού του MTHFR γονιδίου υπάρχει σημαντική συσχέτιση με τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια με OR 85,19 και 81,3 αντίστοιχα. Όμοια, στα άτομα που συνυπάρχει ο G20210A πολυμορφισμός του παράγοντα II και η ομόζυγη μορφή του C677T πολυμορφισμού του MTHFR γονιδίου το OR για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι 20,8.

ABSTRACT

The term thrombophilia refers to an increased tendency for venous or arterial thrombosis. Genetic factors that are associated with increased venous thrombosis have identified during last 35 years and summarized in this study. Their frequency and risk for a thromboembolic event are also discussed. Finally, practical recommendations for the proper laboratory evaluation of inherited thrombophilia are provided.

Keywords: inherited thrombophilia, V-Leiden, prothrombin, MTHFR.

Βιβλιογραφία

- Abbate R, Sofi F, Gensini F, Fatini C, Sticchi E, Fedi S. Thrombophilias as risk factors for disorders of pregnancy and fetal damage. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:318-21.
- Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briet E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993; 341:134-8.
- Almawi WY, Tamim H, Kreidy R, Timson G, Rahal E, Nabulsi M, Finan RR, Irani-Hakime N. A case control study on the contribution of factor V-Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations to the genetic susceptibility of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 19:189-96.
- Bertina RM. Hereditary protein S deficiency. *Haemostasis* 1985; 15:241-6.
- Brenner B, Kupferminc MJ. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17:427-39.
- den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, Bos GM. Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345:882-5.
- Favaloro EJ, Lippi G. Coagulation update: what's new in hemostasis testing? *Thromb Res* 2011; 127 Suppl 2:S13-6.
- Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323:1512-6.
- Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1:111.
- Kupferminc MJ. Thrombophilia and preeclampsia: the evidence so far. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48:406-15.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-703. ■