

PREDYSPOZYCJE GENETYCZNE DO WRODZONEJ TROMBOFILII

df *Medica*
POLSKA



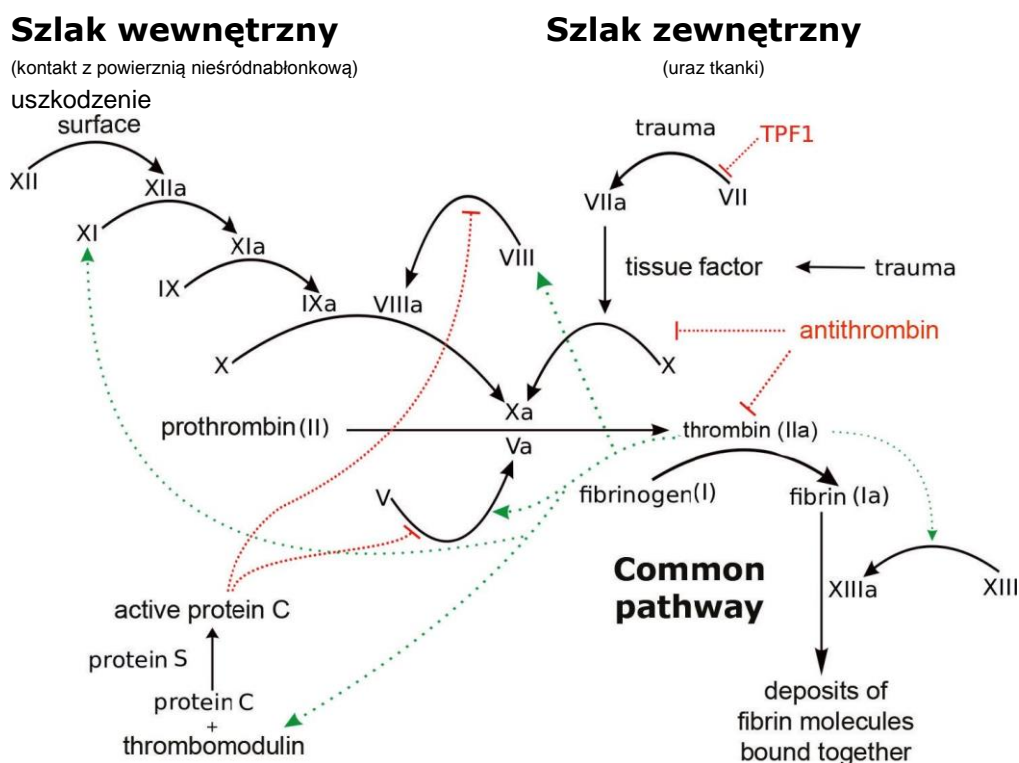
predyspozycje genetyczne do

WRODZONEJ TROMBOFILII

MEDLINE
H.THROMBOPHILIA

PREDYSPOZYCJE GENETYCZNE DO WRODZONEJ TROMBOFILII

Zjawisko krzepnięcia jest procesem bardzo złożonym, w którym biorą kolejno udział różne białka i związane z nimi geny. Układ krzepnięcia powinien być właściwie wyregulowany, tak aby uniknąć ciągłego tworzenia się szeregu drobnych skrzepów krwi. Z tego powodu czynniki krzepnięcia mają antagonistów, czyli antykoagulanty. Równowaga między czynnikami krzepnięcia i antykoagulantami jest subtelna i niezbędna dla życia ludzkiego.



Wrodzona trombofilia (genetyczna predyspozycja do zakrzepicy) to stan podwyższonego ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył lub/i tętnic; krew krzepnie w naczyniu krwionośnym, przylega do ścian naczynia, prowadząc do częściowej lub całkowitej niedrożności lub zablokowania przepływu krwi. Skrzep, który tworzy się w naczyniu nazywany jest zakrzepem.

Wrodzona trombofilia ujawnia się w stosunkowo młodym wieku (poniżej 45 roku życia), w postaci nawracających powikłań zakrzepowych. W połowie przypadków wrodzonej trombofilii można stwierdzić powiązanie z czynnikami ryzyka, takimi jak zabiegi chirurgiczne, ciąża, przyjmowanie środków antykoncepcyjnych, przedłużające się unieruchomienie. Również niektóre czynniki środowiskowe, w połączeniu z czynnikami genetycznymi i czynnikami ryzyka, mogą skutkować zwiększoną podatnością na tę chorobę; dotyczy to między innymi dymu papierosowego, otyłości, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii.

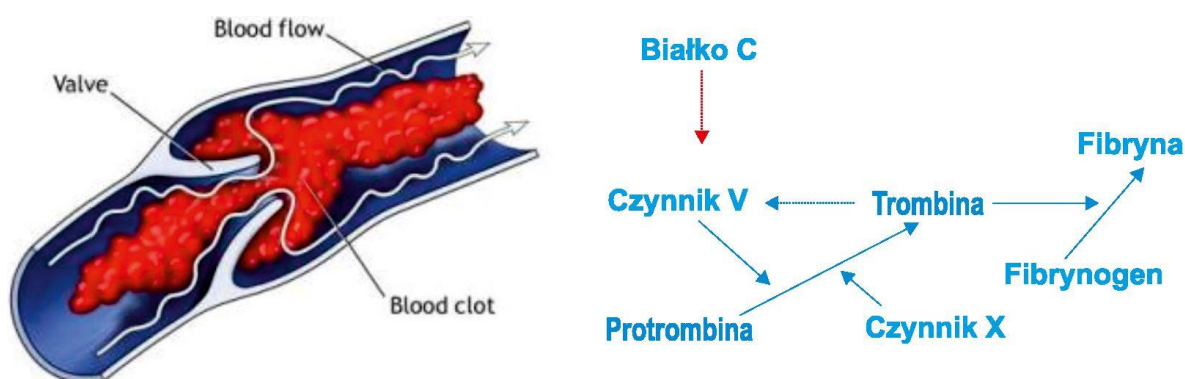
Częste występowanie w populacji osób z mutacjami genetycznymi takimi jak mutacje czynnika V, czynnika II i genu MTHFR sugeruje, że wcześniej były one korzystne w procesie doboru naturalnego, na przykład dzięki mniejszemu ryzyku krwotoku podczas porodu i w czasie połogu. Wykazano istotny związek pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi, który przejawia się wielokrotnie wyższym ryzykiem zakrzepicy, w porównaniu do obecności tylko jednego czynnika ryzyka.

PANEL GENETYCZNY

Badane geny to: czynnik V Leiden, czynnik II (protrombina) oraz gen MTHFR (reduktaza metylenotetrahydrofolianowa).

Czynnik V to glikoproteina występująca w osoczu, która, jeżeli zostanie aktywowana przez trombinę, działa jako kofaktor przy aktywacji protrombiny do trombiny. Aktywowany czynnik V jest hamowany przez aktywowane białko C, które tnie go na 3 części.

Mutacja określana jako czynnik V Leiden, od nazwy holenderskiego uniwersytetu, na którym została odkryta, polega na zastąpieniu guaniny adeniną, co prowadzi do zastąpienia argininy innym aminokwasem, glutaminą. Na skutek tej wymiany czynnik V staje się niewrażliwy na cięcie; sprzyja to zatem zwiększeniu ilości trombiny, działającej koagulatoryjnie, co powoduje zwiększoną podatność na zakrzepicę.



Protrombina, czyli czynnik krzepnięcia, to glikoproteina wytwarzana w wątrobie. Protrombina ulega przekształceniu do trombiny na skutek działania aktywowanego czynnika X oraz aktywowanego czynnika C; z kolei trombina powoduje przekształcanie fibrynogenu do fibryny, stymuluje działanie płytek i aktywuje czynniki krzepnięcia V, VIII i XIII. Została zidentyfikowana jako mutacja w pozycji 20210 regionu 3', z wymianą guaniny na adeninę. Mutacja ta powoduje zwiększenie, o około 30%, poziomu protrombiny w osoczu.

Reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR) regeneruje N5-metylenotetrahydrofolian, który umożliwia przemianę homocysteiny w metioninę. Obniżony poziom enzymu MTHFR powoduje podwyższenie stężenia homocysteiny, która, jak wynika z licznych badań, jest wskazywana jako czynnik ryzyka zawału serca, udaru mózgu, uszkodzeń obwodowych naczyń krwionośnych oraz zakrzepicy.

Homocysteina działa na ściany naczyń i na czynniki krzepnięcia, czyli na lipoproteiny i płytki, zwiększając ich adhezję i agregację.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA W POPULACJI I CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE

Czynnik V Leiden to autosomalna dominująca mutacja genetyczna, dziedziczona niezależnie od płci, dlatego prawdopodobieństwo przeniesienia predyspozycji wynosi 1:2. Wariant ten nie pojawia się w populacji innej niż kaukaska, a częstotliwość jego występowania w Europie waha się między 1,4% a 4,2% (znacznie częściej występuje w krajach Europy północnej niż południowej). Wariant taki wykryto u 15% pacjentów nieselekcjonowanych pod kątem trombofilii żyłnej oraz u 20-60% pacjentów cierpiących na wrodzoną trombofilię lub wyselekcjonowanych według historii zachorowań w rodzinie. U heterozygot obserwuje się 5-10 razy wyższe ryzyko rozwoju trombofilii, podczas gdy u homozygot ryzyko jest 50-100 razy wyższe.

Również **protrombina**, znana jako czynnik II, przekazywana jest autosomalnie dominująco. W Europie wariant G20210A występuje u 3-5% osób; jego obecność stwierdzono u 10% pacjentów nieselekcjonowanych pod kątem trombofilii żyłnej oraz u ok. 18% pacjentów z wrodzoną trombofilią.

U heterozygot obserwuje się 3 razy wyższe ryzyko rozwinięcia się zakrzepicy żyłnej, w porównaniu do ogółu populacji, podczas gdy u homozygot ryzyko jest 80 razy wyższe.



Najczęstszy wariant genu **MTHFR** (alanina zastąpiona walina) wiąże się z obniżeniem aktywności enzymatycznej o 50%. Wariant ten przekazywany jest w sposób autosomalnie recesywny. Częstotliwość występowania tego wariantu w Europie szacuje się na poziomie ok. 3-3,7%, 42-46% wśród heterozygot i 8-15% u homozygot.

Czynniki predysponujące są również ważne, a ich występowanie działa jako czynnik wielokrotniający ryzyko u osób genetycznie predysponowanych. Na przykład, jeżeli ryzyko trombofilii wynosi 1:10000, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa to ryzyko do 1:1000. W przypadku występowania któregośkolwiek z tych czynników, ważne

jest wykonanie badań genetycznych, aby zapobiec podwyższaniu ryzyka.

Czynniki, które wymagają kontroli:

- wcześniejsza historia zatorów żylnych lub zakrzepicy tętnic,
- przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych,
- hormonalna terapia zastępcza,
- wcześniejsza zakrzepica podczas ciąży,
- wielokrotne poronienia,
- IUGR (wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu),
- zakrzepowe zapalenie żył lub zakrzepica łożyska podczas ciąży,
- cukrzyca

BIBLIOGRAFIA

Almawi et al., 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, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2005; 19(3), 189-196.

De Stefano et al., The risk of recurrent deep venous Thrombosis among heterozygous carriers of both Factor V Leiden and the G20210A Prothrombin mutation, *New England Journal of Medicine*, 1999,341 (11): 801-806.

Grandone et al., Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: Roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T Mutations, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1998; 179:1324-1328.

Juul et al., Factor V Leiden and the Risk for Venous Thromboembolism in the Adult Danish Population, *Annals of Internal Medicine*, 2004; 140:330-337.

Poort et al., A common genetic variation in the 3-untranslated region of the levels and an increase in venous thrombosis in the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin, *Blood*, 1996; 88:3698-3703.

Sottilotta et al., Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss, *Thrombosis Research*, 2006; 117:681 -684.

Vicente et al., The prothrombin gene variant 20210A in venous and arterial thromboembolism, *Haematologica*, 1999;84:356-362.