

2.1 ΑΙΜΟΦΙΛΙΑ

Γενικά

Η **αιμοφιλία** (hemophilia) ή **αιμορροφιλία** είναι μια ομάδα γενετικών ασθενειών που προκαλούν διαταραχές της *αιμόστασης*. Η λειτουργία της *αιμόστασης* ελέγχεται από μια σειρά πρωτεϊνικών παραγόντων του αίματος (*παράγοντες πήξεως*) που συνεργάζονται για τη δημιουργία *θρόμβου ινώδους*. Οι παράγοντες αυτοί, που ονομάζονται με λατινικούς αριθμούς, ενεργοποιούνται κατά μια ορισμένη σειρά (ο ένας ενεργοποιεί τον άλλον), ώστε τελικά να σχηματιστεί ο *θρόμβος ινώδους* που δρα σαν δίκτυ για τη συγκράτηση των αιμοπεταλίων και τη δημιουργία ενός σταθερού θρόμβου.

Πολύ συνοπτικά, η αλληλουχία δράσεως των παραγόντων αυτών έχει ως εξής: Στην τραυματισμένη επιφάνεια ο μη ενεργός παράγοντας *XIII* μετατρέπεται στον ενεργό παράγοντα *XIIIa*, ο οποίος μετατρέπει τον παράγοντα *XI* στον ενεργό παράγοντα *XIa*. Ο τελευταίος μετατρέπει τον παράγοντα *IX* στον ενεργό παράγοντα *IXa*.

Ο παράγοντας *VIII* κυκλοφορεί στο αίμα με τη μορφή ενός σταθερού μη ομοιοπολικού συμπλέγματος με τον *von Willebrand* παράγοντα (*vWF*). Όταν ενεργοποιηθεί από τη *θρομβίνη* (παράγοντας *IIa*), τότε αποσυνδέεται από το σύμπλεγμα και ως ενεργός παράγοντας (*VIIIa*) αλληλεπιδρά με τον ενεργό παράγοντα *IXa* για τη μετατροπή του παράγοντα *X* στον ενεργό παράγοντα *Xa*. Ο *Xa* αλληλεπιδρά με τον ενεργό παράγοντα *Va* (του παράγοντα *V*) για τη μετατροπή της *προθρομβίνης* (παράγοντας *II*) σε *θρομβίνη* (παράγοντας *IIa*). Η *θρομβίνη* διασπά το *φιμπρινογόνο* (παράγοντας *I*) σε *φιμπρίνη* (*Ia*), η οποία πολυμερίζεται και σχηματίζει θρόμβο ινώδους παρουσία του ενεργού παράγοντα *VIIIa*.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι αιμοφιλίας. Οι πιο κοινοί είναι η **αιμοφιλία Α** που αντιστοιχεί σε ποσοστό 80-85% των αιμοφιλικών ατόμων και η **αιμοφιλία Β** ή **Christmas disease** που αντιστοιχεί σε ποσοστό 15-20% των περιπτώσεων.

Η **αιμοφιλία Α** οφείλεται σε ελαττωματική παραγωγή του *αντiaiμοφιλικού παράγοντα* ή *παράγοντα πήξεως VIII* και η **αιμοφιλία Β** σε ελαττωματική παραγωγή του *παράγοντα πήξεως IX*.

Σημεία και Συμπτώματα

Οι *αιμοφιλίες Α* και *Β* εμφανίζουν τα ίδια συμπτώματα, επειδή απαιτείται

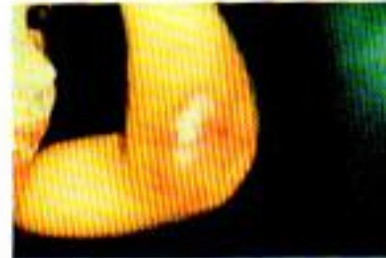
η αλληλεπίδραση και των δύο ενεργών παραγόντων *VIIIa* και *IXa* για την ενεργοποίηση του παράγοντα *X*. Στις κλινικές εκδηλώσεις της ασθένειας περιλαμβάνονται: Εκχυμώσεις του δέρματος, αιμορραγίες στους βλεννογόνους (γαστρορραγία, ρινορραγία, ουλορραγία, αιματοουρία), παρατεταμένες αιμορραγίες από κοψίματα και χειρουργικές επεμβάσεις μικρές ή μεγάλες και αιμορραγίες από απλή ενδομυϊκή ένεση που μπορεί να προκαλέσει εκτεταμένα αιματώματα στον γλουτό.

Τα συμπτώματα, τα οποία είναι εξωτερικά ή εσωτερικά αιμορραγικά επεισόδια (**Εικ. 2.1**), είναι ήπια, όταν η δραστηριότητα των παραγόντων πήξεως *VIII* ή *IX* είναι 6-40% της φυσιολογικής, ενδιάμεσα, όταν η δραστηριότητα των παραγόντων είναι 1-5% και βαριά, όταν η δραστηριότητα των παραγόντων είναι μικρότερη του 1% της φυσιολογικής. Έτσι, ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, έχουμε **ήπια, ενδιάμεση και βαριά αιμοφιλία**. Ποσοστό περίπου 50% των περιπτώσεων ανήκουν στην πρώτη κατηγορία, ποσοστό περίπου 10% στη δεύτερη και ποσοστό περίπου 40% στην τρίτη κατηγορία. Η μέση ηλικία διάγνωσης της ασθένειας θεωρείται το τέλος της παιδικής ηλικίας ή η εφηβεία για την ήπια αιμοφιλία, ο 22^{ος} μήνας για την ενδιάμεση και ο 9^{ος} μήνας για τη βαριά αιμοφιλία.

Στην ήπια αιμοφιλία τα αιμορραγικά επεισόδια είναι σπάνια ή απουσιάζουν. Πολλές φορές η διάγνωση της ασθένειας γίνεται από τη βαριά και παρατεταμένη αιμορραγία κατά την εξαγωγή ενός δοντιού ή εξαιτίας ενός τραυματισμού. Οι γυναίκες με ήπια αιμοφιλία παρουσιάζουν μηνορραγία και αιμορραγούν έπειτα από μια εγχείρηση ή έναν τοκετό.

Στην ενδιάμεση αιμοφιλία παρατηρείται ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων μεταξύ ήπιων και βαριών. Τα αιμοφιλικά άτομα εκδηλώνουν αιμορραγικά επεισόδια έπειτα από τραυματισμούς και μερικές φορές χωρίς εμφανή αιτία. Προς το τέλος της βρεφικής ηλικίας οι μικροτραυματισμοί προκαλούν μεγάλους μώλωπες και αιματώματα.

Η βαριά αιμοφιλία εκδηλώνεται στα βρέφη συνήθως με την έκφυση των πρώτων νεογλών δοντιών, ενώ οι μικροτραυματισμοί του βρέφους εκδηλώνονται ως εκτεταμένες εκχυμώσεις και μώλωπες στα χέρια, πόδια και στο μέτωπο. Στη βαριά αιμοφιλία τα ασθενή άτομα υποφέρουν από βαριά και συχνά αιμορραγικά επεισόδια. Οι εσωτερικές αιμορραγίες είναι συχνές, με κύριο χαρακτηριστικό τους τις αιμορραγίες των αρθρώσεων και ειδικότερα στα γόνατα, στους αγκώνες και στους αστραγάλους που συνοδεύονται από



Εικόνα 2.1 Εκχυμώσεις και αιμορραγικά επεισόδια (Univ. of Minnesota).

έντονους πόνους. Οι επανειλημμένες αιμορραγίες σε μια άρθρωση προκαλούν βαριά αιμοφιλική αρθροπάθεια (υπερτροφία αρθρικού θύλακα, σμίκρυνση μεσαρθρικού διαστήματος, μεταβολές στη δομή των οστών κ.ά.) και αναπηρία. Οι ενδοκρανιακές αιμορραγίες, λόγω της αναπτυσσόμενης πίεσης εντός του κρανίου, μπορούν να προκαλέσουν αποπροσανατολισμό, έντονη ναυτία, απώλεια συνείδησης, εγκεφαλική βλάβη και τέλος τον θάνατο. Χωρίς την εφαρμογή σύγχρονων θεραπευτικών μεθόδων οι ασθενείς με βαριά αιμοφιλία δεν φθάνουν στην ενηλικίωση. Πριν από το 1960, η μέση αναμενόμενη διάρκεια ζωής των ατόμων αυτών ήταν 11 έτη, ενώ στις αρχές του 1980 ήταν 50-60 έτη. Σήμερα, η αναμενόμενη διάρκεια ζωής είναι περίπου 10 έτη μικρότερη από την αναμενόμενη μέση διάρκεια ζωής των κανονικών ατόμων.

Γενετική

Οι αιμοφιλίες *A* και *B* οφείλονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων *F8* (coagulation factor VIII, procoagulant component) και *F9* (coagulation factor IX) που κωδικοποιούν τους παράγοντες πήξεως VIII και IX αντίστοιχα.

Έχουν περιγραφεί περίπου 1.300 μεταλλάξεις του γονιδίου *F8* και περίπου 900 του γονιδίου *F9* που προκαλούν αιμοφιλία. Ποσοστό 45% των αρσενικών με βαριά αιμοφιλία *A* φέρουν μια αναστροφή που περιλαμβάνει το μεγάλο ιντρόνιο 22 του γονιδίου *F8*, με συνέπεια τη μη παραγωγή λειτουργικού παράγοντα πήξεως VIII. Η αναστροφή λαμβάνει χώρα *de novo*, κυρίως κατά τη μείωση των αρσενικών, με συχνότητα 1:10.000 αρσενικές μειώσεις. Επίσης, ποσοστό περίπου 2% των αρσενικών με βαριά αιμοφιλία φέρει μια αναστροφή που περιλαμβάνει το μεγάλο ιντρόνιο 1 του γονιδίου *F8*. (Ας σημειωθεί ότι το γονίδιο *F8* αποτελείται από 26 εξώνια και 25 ιντρόνια). Η πλειονότητα των άλλων περιπτώσεων αιμοφιλίας *A* και σχεδόν όλες οι περιπτώσεις αιμοφιλίας *B* οφείλονται σε σημειακές μεταλλάξεις στις οποίες κυριαρχούν οι παρανοηματικές μεταλλάξεις. Ποσοστό περίπου 5% των περιπτώσεων με βαριά αιμοφιλία οφείλεται σε ελλείψεις, με πιο συχνές τις ελλείψεις ενός ή μερικών εξωνίων των γονιδίων *F8* και *F9*, ενώ ένα μικρό ποσοστό οφείλεται σε μεταλλάξεις προσθήκης DNA ακολουθιών που διαταράσσουν τις κωδικοποιούσες ακολουθίες των γονιδίων.

Ας σημειωθεί ότι ενώ κατά την παιδική ηλικία ποσοστό περίπου 3% των ασθενών με αιμοφιλία *B* παρουσιάζει αιμορραγικά προβλήματα, τα αιμορραγικά επεισόδια των ατόμων αυτών γίνονται όλο και πιο σπάνια από την εφηβεία και μέχρι την ενηλικίωση. Πρόκειται για έναν ασυνήθιστο τύπο αιμοφιλίας *B* (ονομάζεται **αιμοφιλία B Layden**) που οφείλεται σε μεταλλάξεις εντός μιας περιοχής 35 bp του υποκινητή του γονιδίου *F9*. Η βελτίωση της ασθένειας είναι απόρροια μιας συνεχούς αύξησης της ποσότητας του παράγο-

να πήξεως IX που αρχίζει από την εφηβεία, με αποτέλεσμα κατά την ενηλικίωση τα επίπεδα του παράγοντα πήξεως να βρίσκονται εντός των ορίων του φυσιολογικού τους εύρους.

Οι αιμοφιλίες A και B κληρονομούνται ως **φυλοσύνδετοι υπολειπόμενοι** χαρακτήρες. Τα γονίδια F8 και F9 εδράζονται στο φυλετικό X χρωματόσωμα στις κυτταρογενετικές θέσεις Xq28 και Xq27.1-q27.2 αντίστοιχα.

Συχνότητα

Η συχνότητα της αιμοφιλίας A είναι 1:5.000 και της αιμοφιλίας B 1:20.000-34.000 αρσενικές γεννήσεις.

Διάγνωση

Εκτός από την κλινική εικόνα του ασθενούς και το οικογενειακό ιστορικό γίνονται και διάφορες εξετάσεις, όπως:

- Χρόνος προθρομβίνης
- Χρόνος αιμορραγίας
- Αρίθμηση αιμοπεταλίων κ.ά.

Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

- Antonarakis S.E., Rossiter J.P., Young M., et al. (1995). Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: Results of an international consortium study. *Blood* **86**:206.
- Bogdanova N., Markoff A., Pollmann H., et al. (2005). Spectrum of molecular defects and mutation detection rate in patients with severe hemophilia A. *Hum Mutat* **26**:249.
- Gitschiers J., Wood W.I., Goralka T.M., et al. (1984). Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* **312**:326.
- Hoyer L.W. (1994) Hemophilia A. *N Eng J Med* **330**:38.
- Lavery S. (2008) Preimplantation genetic diagnosis of Hemophilia. *Brit J Haematol* **144**:303.
- Lawn R.M. (1985). The molecular genetics of hemophilia: blood clotting factors VIII and IX. *Cell* **42**:405.