



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ»

ΣΠΑΝΟΥΛΗΣ ΑΓΗΝΩΡ
ΙΑΤΡΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ
ΙΟΥΛΙΟΣ 2014

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Α. ΤΣΕΖΟΥ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέποντες Καθηγητές

Τσέζου Ασπασία	Καθηγήτρια Βιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας	(Επιβλέπουσα)
Γιαπιτζάκης Χρήστος	Επίκουρος Καθηγητής Νευρογενετικής ΕΚΠΑ	(Συνεπιβλέπων)
Δήμας Κωνσταντίνος	Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας	(Συνεπιβλέπων)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4

A. ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

1.1.	CADASIL.....	6
1.2.	CARASIL.....	11
1.3.	Δρεπανοκυτταρική αναιμία.....	12
1.4.	Σύνδρομο Marfan.....	19
1.5.	MELAS.....	20
1.6.	Νόσος Fabry.....	21
1.7.	Εγκεφαλονωτιαία ξανθωμάτωση.....	24
1.8.	Ελαστικό ψευδοξάνθωμα.....	25
1.9.	Moya Moya.....	26
1.10.	Ινωμύδης Δυσπλασία.....	28
1.11.	Ehlers-Danlos.....	29

B. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

α. Θρομβοφιλία

2.1.	Παράγοντας V Leiden (FVL).....	31
2.2.	Μετάλλαξη Προθρομβίνης G20210A.....	34
2.3.	Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης C.....	37
2.4.	Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης S.....	40
2.5.	Ανεπάρκεια Αντιθρομβίνης III	43
2.6.	Πρωτεΐνη Z.....	46
2.7.	Ινωδογοναιμία-διαταραχές ινώδους.....	47
2.8.	Καρκίνος και πήξη.....	48

β. Μεταβολισμός Ομοκυστεΐνης	49
------------------------------------	----

γ. Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.....	52
---	----

Γ. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ.....	57
---	----

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	63
-------------------	----

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	65
--------------------	----

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αντικείμενο μελέτης της βιβλιογραφικής διπλωματικής εργασίας με τίτλο «ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ» επικεντρώνεται στο να αναδείξει την γενετική βάση συγκεκριμένων παθήσεων και να τη συνδέσει με την αλλαγή που αυτές επιφέρουν στο αγγειακό σύστημα που τροφοδοτεί τις δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά και να επισημάνει βασικά στοιχεία που οδηγούν στη πρόληψη των εγκεφαλοαγγειακών συμβαμάτων που αυτές οι παθήσεις προκαλούν. Η εργασία περιλαμβάνει 3 ενότητες, κάθε μία από τις οποίες θα μπορούσε να αποτελεί ξεχωριστό αντικείμενο έρευνας, και σε αυτές περιγράφονται συνοπτικά στοιχεία του γονότυπου, της παθοφυσιολογίας, του κλινικού φαινότυπου και της κλινικής συσχέτισης των παθήσεων αυτών με τις αγγειοπάθειες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος(Κ.Ν.Σ), καθώς και μηχανισμοί πρόληψης των συγκεκριμένων αγγειακών διαταραχών. Με τη σειρά οι ενότητες αυτές είναι:

- α)τα Μονογονιδιακά Νοσήματα, όπου παρουσιάζονται δέκα από τις κυριότερες μονογονιδιακές παθήσεις που σχετίζονται με αγγειοπάθειες του Κ.Ν.Σ.,
- β)οι παθήσεις που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα, όπου περιλαμβάνονται η ομάδα των κληρονομικών παθήσεων γνωστές με τον όρο θρομβοφιλία, οι διαταραχές του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης και η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, που αποτελεί την κυριότερη μορφή θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και
- γ) η Εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια που αποτελεί ένα ξεχωριστό κεφάλαιο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον γενικό όρο "αγγειοπάθειες" καλύπτονται όλες οι παθήσεις, οι οποίες επιφέρουν διαταραχή της φυσιολογικής δομής και λειτουργίας ενός μέρους ή ακόμα και ολόκληρου του συνόλου του αγγειακού μηχανισμού. Ως αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης, παρακωλύεται η φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος στους αντίστοιχους ιστούς και εμφανίζονται συμπτώματα ισχαιμίας. Όταν το τμήμα του αγγειακού μηχανισμού που προσβάλλεται αιματώνει περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, τότε πλέον ο όρος "αγγειοπάθειες του κεντρικού νευρικού συστήματος" πρακτικά αναφέρεται στην παρουσία ή τον δυνητικό κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ).

Το ΑΕΕ αποτελεί την τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου παγκοσμίως και την πιο κοινή αιτία αναπηρίας στις αναπτυγμένες χώρες σύμφωνα με τα στοιχεία του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (WHO). Πρόκειται για αιφνίδιας έναρξης νευρολογικό έλλειμμα αγγειακής αιτιολογίας το

οποίο τυπικά διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες . Περίπου το 85% των περιπτώσεων είναι ισχαιμικής αιτιολογίας, ενώ 15% λόγω αιμορραγίας. Μη τροποποιητικοί παράγοντες ανάπτυξης του θεωρούνται η ηλικία, το φύλο, η φυλή και τροποποιήσιμοι το κάπνισμα, η υπέρταση , η υπερχοληστερολαιμία , ο διαβήτης και η παχυσαρκία.(Fransis et al.,2007)

Η γενετική όπως έχει διαπιστωθεί παίζει σημαντικό ρόλο σε όλα σχεδόν τα κομμάτια της βιολογίας του ανθρώπου συμπεριλαμβανομένου και της εμφάνισης ασθενειών. Παραδοσιακά, το εγκεφαλικό επεισόδιο δεν θεωρούνταν ότι είχε κληρονομική βάση αλλά ότι εμφανίζονταν σποραδικά στον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, το 1989 μετά από μία προοπτική έρευνα με συμμετοχή 1805 ασθενών που είχαν υποστεί εγκεφαλικό, οι Sacco et al. συμπέραναν ότι μόνο για το 50% των ασθενών ευθύνονταν οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου και υπέθεσαν την ύπαρξη και άλλων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου και των γενετικών. Όπως έχει γίνει γνωστό, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, που είναι οι κύριες αιτίες εμφάνισης εμφάνισης ΑΕΕ σήμερα, έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν πολυπαραγοντικά νοσήματα με ισχυρό γενετικό υπόβαθρο. Η διαπίστωση αυτή ενίσχυσε και την άποψη ότι τα γονίδια ενέχονται, εν μέρει, στη εμφάνιση ΑΕΕ , γεγονός που καθιστά κάποια άτομα γενετικά επιρρεπή στο να αναπτύξουν ισχαιμικό ή αιμορραγικό ΑΕΕ. Με αυτό τον τρόπο, άρχισε να μελετάται η συσχέτιση διαφόρων γενετικών ασθενειών και γενετικών τόπων με την ανάπτυξη ΑΕΕ. .(Fransis et al.,2007)

Πέρα όμως από την ανάδειξη της γενετικής βάσης εξίσου σημαντικό παράλληλο βήμα αποτελεί και η αντιμετώπιση των αντίστοιχων καταστάσεων με βάση τα στοιχεία που αντλούμαι από τις γενετικές και πληθυσμιακές έρευνες. Επειδή, όπως σωστά λέγεται, η καλύτερη θεραπεία είναι η πρόληψη , η ανάδειξη γενετικής βάσης των αγγειοπαθειών του κεντρικού νευρικού μπορεί να μας βοηθήσει στην καλύτερη αντιμετώπιση και πιθανόν στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων.

Δεδομένου ότι οι παθήσεις και οι μηχανισμοί που οδηγούν σε εγκεφαλικό επεισόδιο είναι πάρα πολλοί, αυτό αυτομάτως καθιστά και σύνθετη τη γενετική βάση των αγγειοπαθειών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Εκτός λοιπόν από την ύπαρξη πολυπαραγοντικών νοσημάτων, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στη γενετική των αγγειοπαθειών του κεντρικού νευρικού συστήματος περιλαμβάνονται η παρουσία συγκεκριμένων μονογονιδιακών νοσημάτων, όπως και γενετικών ασθενειών που ευθύνονται για την δημιουργία θρόμβων στο αγγειακό σύστημα καθώς και η αμυλοειδική εγκεφαλική αγγειοπάθεια που ενέχεται στο σχηματισμό πλακών στα εγκεφαλικά αγγεία. Στη γενετική και την πρόληψη αυτών των παθήσεων θα επικεντρωθούμε παρακάτω.

A. ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα μονογονιδιακά νοσήματα που σχετίζονται με αγγειοπάθειες του Κ.Ν.Σ. εκτός του ότι είναι πολυάριθμα παρουσιάζουν και μεγάλη ετερογένεια σε ότι αφορά τον κλινικό τους φαινότυπο αλλά και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που επηρεάζουν. Από την πλειάδα αυτών των νοσημάτων επιλέχτηκαν τα κυριότερα με βάση τον επιπολασμό τους καθώς και τη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικής αγγειοπάθειας. Τα νοσήματα αυτά περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα και είναι αυτά που θα αναλυθούν και στη συνέχεια, ξεκινώντας από την CADASIL, η οποία προδιαθέτει σε σχεδόν 100% εμφάνιση αγγειοπαθειών του Κ.Ν.Σ και ακολουθώντας σε σειρά τα υπόλοιπα με βάση τη συχνότητα τους στο γενικό πληθυσμό. Επιπλέον των νοσημάτων του πίνακα, θα αναλυθούν το η εγκεφαλοτενόντια ξανθωμάτωση, το ελαστικό ψευδοξάνθωμα και η ινομυϊκή δυσπλασία, ενώ η ομοκυστινουρία αναλύεται στο κεφάλαιο του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης, που βρίσκεται στην ενότητα των υπερπηκτικών διαταραχών.

Μονογονιδιακά νοσήματα σχετιζόμενα με αγγειοπάθειες Κ.Ν.Σ.

Νόσημα (Κληρονομικότητα)	Χρωμόσωμα	Πρωτεΐνη	Μηχανισμός	Ηλικία (έτη)
CADASIL (AD)	19p13.1-13.2	Notch3	Νόσος μικρών αγγείων	30-60
CARASIL (AD)	10q25.3 - q26.2	Hrt1	Νόσος μικρών αγγείων	25-35
Δρεπανοκυτταρική αναιμία (AR)	11p15.4	b-haemoglobin	Νόσος μικρών και μεγάλων αγγείων	Παιδική
Marfan (AD)	15q21.1	Fibrillin 1	Καρδιακά έμβολα και αορτικά ανευρύσματα	Παιδική
MELAS (μιτοχονδριακό)	Μιτοχόνδριο	Transfer DNA	Σύνθετο	Ποικίλη
Νόσος Fabry (X-Linked R)	Xq22	a-galactocidase	Νόσος μικρών και μεγάλων αγγείων	<40
Moya-Moya (AD)	3p24.2-p26	Διάφορες	Στένωση καρωτίδας	<5 ή 30-50
Ehlers-Danlos (AD)	2q31	Collagen type IV	Αορτικά ανευρύσματα	Παιδική
Ομοκυστινουρία (AR)	21q22.3	Cystathione β synthase	Νόσος μικρών και μεγάλων αγγείων, καρδιακά έμβολα	Παιδική

Πηγή: Postgrad Med J. Sep 2007; 83(983): 590–595.

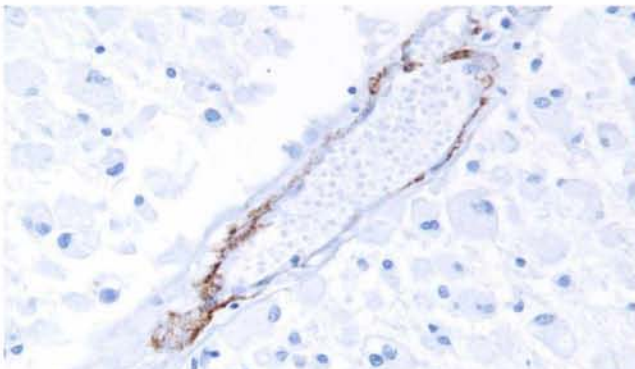
1.1 CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)

Εγκεφαλική αυτοσωματική επικρατητική αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια

A. Κλινική Επισκόπηση

Η CADASIL είναι η πιο κοινή μονογονιδιακή κληρονομική μορφή εκφυλιστικής νόσου των μικρών αγγείων (SVD) και συνδέεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο NOTCH3. Μέχρι το γενετικό ορισμό της το 1990 ,η CADASIL έχει αναδειχθεί ως μια σημαντική αιτία εγκεφαλικού επεισοδίου και προοδευτικής καθαρά αγγειακής άνοιας σε νέους ενήλικες ή μεσήλικες (Joutel et al.,1996). Γενικά, ημικρανία, συχνά με έντονη αύρα είναι το πρώτο σύμπτωμα και παρουσιάζεται σε 20-40% των ασθενών , πέντε φορές περισσότερο από ότι στο γενικό πληθυσμό. Προοδευτική εκφύλιση της λευκής ουσίας(λευκοαραίωση) και ισχαιμικά ΑΕΕ είναι παρόντα σε 60-85%. Πράγματι, πάνω από το 10 % των ασθενών κάτω των 50 ετών που πάσχουν από ατελή βοθριωτά έμφρακτα και λευκοαραίωση μπορεί να φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο NOTCH3. Λευκοαραίωση είναι το πρώτο σημάδι της CADASIL και προηγείται της έναρξης των εγκεφαλικών επεισοδίων και των γνωστικών διαταραχών κατά 10-15 χρόνια. Επαναλαμβανόμενα εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια συμβαίνουν σχεδόν αποκλειστικά λόγω βοθριωτών εμφράκτων που αφορούν την υποφλοιώδη λευκή ουσία ,τα πιο βαθιά στρώματα της φαιάς ουσίας και το εγκεφαλικό στέλεχος. Κατά μέσο όρο ξεκινούν την πέμπτη δεκαετία χωρίς προηγούμενη εμφάνιση αγγειακών παραγόντων κινδύνου . Παρουσία αγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση , η υπερχοληστερολαιμία και κάπνισμα μπορεί να επιδεινώνουν την πορεία της νόσου. Γνωστική εξασθένηση και άνοια συσχετίζονται με την έκταση της συσσωρευτικής υποφλοιώδους ισχαιμίας , ιδίως ,από τα βοθριωτά έμφρακτα και την παρεγκεφαλιδική ατροφία. Πρόωρη αγγειακή γνωστική διαταραχή εξελίσσεται σε αγγειακή άνοια χωρίς να σχετίζεται με την νόσο Αλτςχάιμερ. Πρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις

περιλαμβάνουν ψυχικές διαταραχές , διαταραχές της διάθεσης , επιληπτικές κρίσεις , και απάθεια (Chabriat et al.,2009).



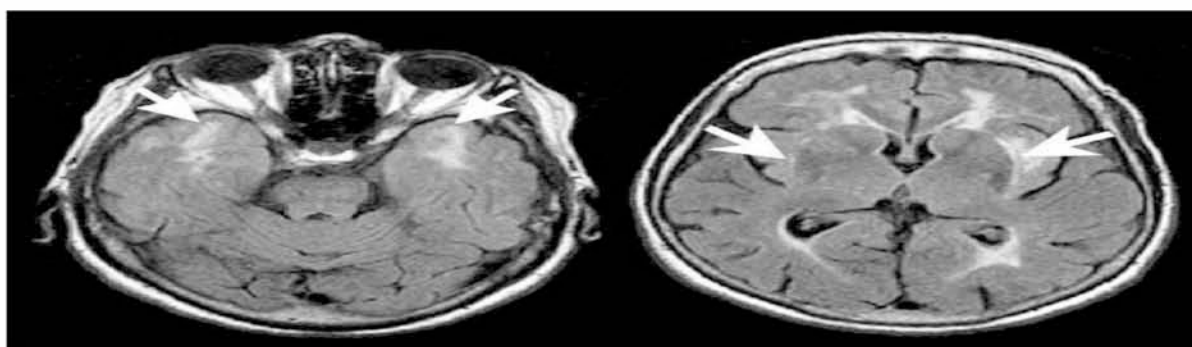
Εικόνα 1 Ανοσοϊστοχημική χρώση για Notch 3

Σε CADASIL, τα μικρά αγγεία εμφανίζουν μία χαρακτηριστική στικτή χρώση των λείων μυών και περικύτταρα με Notch 3

Πηγή: Lesnik, et al. (July 2003). "Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)". *Medicine (Baltimore)* 82

Το παθολογικό σήμα κατατεθέν της CADASIL είναι η συσσώρευση παθολογικών κοκκώδους υλικού στο μέσο χιτώνα του αγγείου στην περιοχή των λείων μυϊκών κυττάρων. Το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα του NOTCH3 συσσωρεύεται επίσης στην ίδια περιοχή, προφανώς λόγω της μειωμένης κάθαρσης του υποδοχέα από τα περικύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα (εικόνα 1) . Ενδεχόμενη απώλεια λείων μυϊκών κυττάρων ακολουθείται από ίνωση , πάχυνση των αρτηριακών τοιχωμάτων , στένωση του αρτηριακού αυλού και σημαντική διεύρυνση των περιαγγειακών χώρων. Ως αποτέλεσμα, μεγάλου, μικρού και μεσαίου μεγέθους διεισδυτικές αρτηρίες που προμηθεύουν υποφλοιώδεις περιοχές είναι στενωμένες και προδιαθέτουν σε βοθριωτά έμφρακτα.

Σε εγκέφαλο ενήλικου ατόμου , η πρωτεΐνη NOTCH3 παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταγεννητική ωρίμανση, τη ρύθμιση της ανάπτυξης και την απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων , την απόκριση σε αγγειακή βλάβη και τη ρύθμιση του κυτταροσκελετού της ακτίνης ύστερα από μηχανικό τέντωμα του τοιχώματος του αγγείου λόγω ενδοαυλική πίεσης(Wang et al.,2008). Αιμοδυναμικές μελέτες δείχνουν ότι η εγκεφαλική ροή αίματος μειώνεται ακόμη και στο προσυμπτωματικό στάδιο με πλήρη μείωση μέχρι το τέλος της τέταρτης δεκαετίας (Boom et al.2003). Ακολουθεί διαστολική δυσλειτουργία και αύξηση της απόδοσης οξυγόνου, ανομοιογένεια της αιμάτωσης και της οξυγόνωσης. Επιπλέον, οι ενδοθηλιακές μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές έχουν αποδειχθεί και σε μεγάλα αγγεία .Στις περισσότερες μελέτες απεικόνισης, η υποαιμάτωση ήταν ιδιαίτερα εμφανής σε περιοχές με λευκοαραίωση (εικόνα 2) και ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε από άλλες αιτίες. Ως εκ τούτου , ήταν δύσκολο να διαπιστωθεί εάν υποαιμάτωση είναι η αιτία ή συνέπεια της λευκοαραίωσης στην CADASIL. Αν και οι μεγάλες ενδεγκεφαλικές αιμορραγίες τυπικές για υπέρτασικούς είναι σπάνιες στην CADASIL , μικρο-αιμορραγίες στην φαιά ουσία του φλοιού δεν είναι ασυνήθιστες.



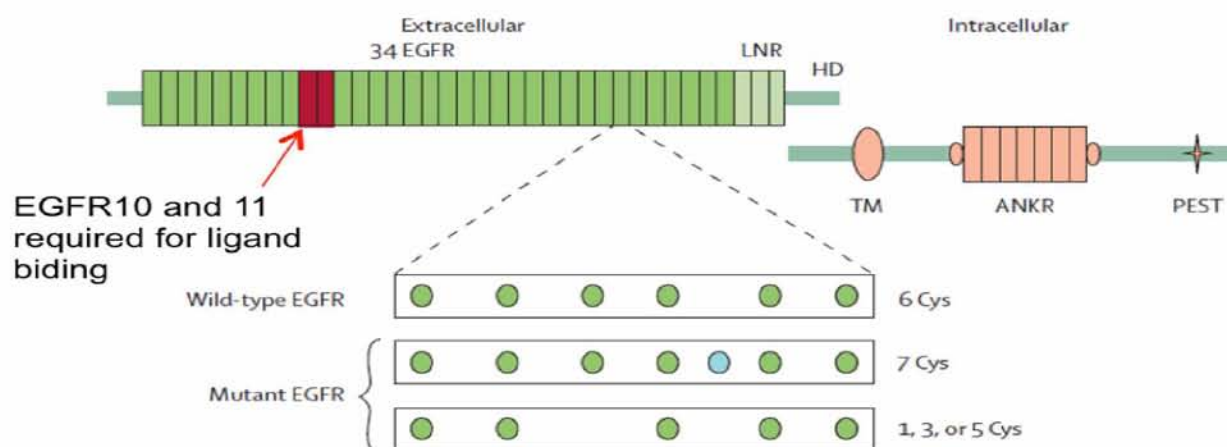
Εικόνα 2. Εικόνα εγκεφάλου με (FLAIR) MRI σε ασθενείς, όπου έχει αποδειχθεί με βιοψία η CADASIL, όπου δείχνουν ένα τυπικό μοτίβο των εγκεφαλικών βλαβών. Σημειώστε τη συμμετρία των βλαβών και την επέκτασή τους στην επιφανειακή λευκή ουσία (βέλη): Από Auer, D, Putz, B, Gossel, C, et al. Differential Lesion Patterns in CADASIL and Sporadic Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy: MR Imaging Study with Statistical Parametric Group Comparison. Radiology 2001; 218:443. Copyright ©2001 Radiological Society of North America.

Οι περισσότεροι ασθενείς με CADASIL φέρουν μία ή περισσότερες από τις 170 στερεότυπες δυσερμηνεύσιμες μεταλλάξεις που έχουν εντοπιστεί μέχρι σήμερα στο γονίδιο *NOTCH3* που βρίσκεται στη θέση 19p13.1-13.2 και κληρονομούνται με αυτοσωματικό επικρατητικό τύπο κληρονομικότητας, ενώ de novo μεταλλάξεις (π.χ. , Arg182 > Cys ή Cys128 > Gly) χωρίς οικογενειακό ιστορικό μπορεί επίσης να εμφανιστούν, αν και πιο σπάνια (Lee et al.,2009). Το *NOTCH3* κωδικοποιεί ένα διαμεμβρανικό υποδοχέα, που εκφράζεται κυρίως στα λεία μυϊκά κύτταρα και περικύτταρα στον εγκέφαλο των ενηλίκων .Ο υποδοχέας *NOTCH3* ανήκει στη Notch υποοικογένεια υποδοχέων (*Drosophila* Notch ομόλογα 1 έως 4) , η οποία συμμετέχει σε ένα εξελικτικά συντηρημένο μεσοκυττάριο σηματοδοτικό μονοπάτι που διαμορφώνει την εμβρυϊκή εξέλιξη. .Συνοπτικά, είναι ένα ετεροδιμερές με μία μεγάλη εξωκυτταρική περιοχή που αποτελείται από 34 tandem repeats παρόμοιες επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) , κάθε μία από τις οποίες περιλαμβάνει έξι συντηρημένα υπολείμματα κυστεΐνης (εικόνα 3) . Αυτή η εξωκυτταρική περιοχή είναι μη ομοιοπολικά συνδεδεμένη με την ενδοκυτταρική περιοχή που περιέχει έξι tandem repeats ανκυρίνης. Η δέσμευση προσδεμάτων όπως το DSL (Delta/Serrate/LAG-2) με την εξωκυτταρική περιοχή ενεργοποιεί διαδοχικές πρωτεολυτικές διασπάσεις που αποσπούν την εξωκυτταρική περιοχή και επιτρέπουν την μετατόπιση του ενδοκυτταρικού τμήματος προς τον πυρήνα για την ρύθμιση της μεταγραφής.

Η συντριπτική πλειοψηφία των παθογόνων μεταλλάξεων της CADASIL είναι δυσερμηνεύσιμες μεταλλάξεις εντός της εξωκυττάριας περιοχής του υποδοχέα *NOTCH3* που προκαλούν μονό αριθμό καταλοίπων κυστεΐνης. Τα μη ζευγαρωμένα κατάλοιπα κυστεΐνης οδηγούν σε διαμορφωτικές αλλαγές στην εξωκυτταρική περιοχή, προκαλώντας ομο/ετεροδιμερισμούς ή πολυμερισμούς.

Οι μεταλλάξεις της CADASIL δεν φαίνεται να επηρεάζουν την σύνδεση του *NOTCH3* και το σηματοδοτικό μονοπάτι του, εκτός εκείνων στην προβλεπόμενη περιοχή δέσμευσης (π.χ. , C428S και C455R σε δίκην EGF επαναλήψεις 10-11).Πάντως , είναι δύσκολο να γίνει συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου , επειδή υπάρχει φαινοτυπική ετερογένεια μεταξύ των οικογενειών με CADASIL , ακόμη και μεταξύ των προσβεβλημένων μελών μιας οικογένειας . Είναι πιθανό ότι η παρουσία κοινών αγγειακών παραγόντων κινδύνου ή πολυμορφισμών σε άλλα γονίδια που ρυθμίζουν τη *NOTCH3* σηματοδότηση να τροποποιεί την εξέλιξη της νόσου. Οικογένειες με CADASIL που μεταφέρουν μια μετάλλαξη στη θέση δέσμευσης του συνδέτη παρουσίαζαν πολύ πρώιμη έναρξη των εγκεφαλικών επεισοδίων και σοβαρών υπέρπυκνων περιοχών λευκής ουσίας στην MRI, που χρησιμεύουν ως ένδειξη της μελλοντικού κινδύνου

εγκεφαλικού επεισοδίου , αν και , παραδόξως , η εξέλιξη της αναπηρίας και της άνοιας φάνηκε να είναι πιο αργή. Επιπλέον, δύο άλλες δυσερμηνεύσιμες μεταλλάξεις (C117F και C174T) συνδέονται με μικρότερη επιβίωση , και μία μετάλλαξη ματίσματος, που προκαλεί μικρή διαγραφή του πλαισίου ανάγνωσης, συνδέθηκε με ένα φαινότυπο που κυριαρχείται από υψηλό επιπολασμό ημικρανίας με αύρα .Ως εκ τούτου, τα στοιχεία δεν υποστηρίζουν διακριτές συσχετίσεις γονοτύπου-φαινοτύπου .



Εικόνα 3. Από Chabriat H et al. Lancet Neurol. 2009 Jul;8(7):643-53. Review

Η CADASIL προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο NOTCH3, που προκαλεί μονό αριθμό υπολειμμάτων κυστεΐνης σε μία ή περισσότερες από τις επαναλήψεις επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) που κωδικοποιούνται από το γονίδιο.

Διάγνωση και Πρόληψη

Η υποψία ύπαρξης CADASIL βασίζεται σε ένα συνδυασμό των τυπικών κλινικών σημείων , ευρημάτων στις MRI του εγκεφάλου και θετικού οικογενειακού ιστορικού για εγκεφαλικό επεισόδιο ή άνοια .Η διάγνωση της CADASIL καθορίζεται από τη γενετική ανάλυση με την τεκμηρίωση μίας τυπικής μετάλλαξης του NOTCH3 , ή με βιοψία δέρματος που δείχνει κοκκώδες υλικό σε μικρά αγγεία . Η βιοψία δέρματος ενδείκνυται εάν οι γενετικές εξετάσεις είναι αρνητικές .

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την CADASIL . Για τους ασθενείς με CADASIL που είναι συμπτωματικοί για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, προτείνεται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου. Ωστόσο , δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι αποτελεσματική για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζονται με CADASIL.

Επίσης προτείνεται ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης ,ειδικά σε όσους έχουν αυξημένα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης και ομαλοποίηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος και αιμοσφαιρίνης A1c. Η τιμή A1C στόχος θα πρέπει να είναι μικρότερη ή ίση από 7,0 % για τους περισσότερους ασθενείς . Ο στόχος θα πρέπει να οριστεί κάπως υψηλότερα για τους ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους με περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης, αντισταθμίζοντας πάντα τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας με το δυνητικό όφελος. Η πιθανή συνυπάρχουσα δυσλιπιδαιμία υποδεικνύει τη θεραπεία με στατίνες. Η διαχείριση των ασθενών με CADASIL επικεντρώνεται διαφορετικά στον συντηρητικό έλεγχο των συμπτωμάτων όπως ο πονοκέφαλος , η κατάθλιψη , και η ακράτεια ούρων(Maclean et al.,2005). Ασυμπτωματικά μέλη της οικογένειας θα πρέπει να λαμβάνουν γενετική συμβουλευτική πριν από οποιοσδήποτε διαδικασίες, όπως η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, που μπορεί να ανιχνεύσει υποκλινικά σημάδια CADASIL.

Προσυμπτωματικός έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τα ηθικά, νομικά και ψυχοκοινωνικά ζητήματα σε όψιμης έναρξης νευρολογικές παθήσεις για τις οποίες δεν υπάρχει θεραπεία. Ασυμπτωματικά παιδιά δεν θα πρέπει να ελεγχθούν, ενώ οι ενήλικες σε κίνδυνο θα πρέπει να παραπέμπονται σε ένα γενετικό σύμβουλο για μία εκπαιδευτική συνάντηση. Προ και μετά την παροχή συμβουλών συνάντηση θα πρέπει να εκτελείται ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα του γενετικού ελέγχου. (American Society of Human Genetics Board of Directors,1995)

1.2 CARASIL

Εγκεφαλική αυτοσωματική υπολειπόμενη αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (σύνδρομο Maeda)

Η CARASIL εντοπίστηκε για πρώτη φορά το 1995 στην Ιαπωνία . Ευρείες γονιδιακές μελέτες σύνδεσης της νόσου αποκάλυψαν μια σύνδεση με την περιοχή μεγέθους 2.4 Mb στο χρωμόσωμα 10q (10q25.3 - q26.2) που περιέχει το *HTRA1* γονίδιο , που κωδικοποιεί μια σερίνοπρωτεάση που καταστέλλει τη σηματοδότηση του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού TGF-β (Hara et al,2009). Μια ανασκόπηση 17 ασθενών με εμφάνιση αθηρωματικής λευκοεγκεφαλοπάθειας, αλωπεκία και οσφυαλγία αποκάλυψε μια διαταραχή που σχετίζονται με CADASIL και μεταδίδεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Η ηλικία έναρξης κυμαίνεται από 25-30 χρόνια και τα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά ήταν οξεία οσφυαλγία, παραμορφωτική σπονδύλωση, διάχυτη αλωπεκία, και προοδευτική κινητική και νοητική έκπτωση. 22 επακόλουθες συγκρίσεις (Fukutake et al.,1999) των δύο αυτών

προϋποθέσεων αποκάλυψαν ότι, παρά τις ομοιότητες τους (παρουσία σε μέλη οικογενειών, εγκεφαλοπάθεια τύπου Binswanger και την απουσία των παραγόντων κινδύνου), υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους (πίνακας 1).

Πίνακας 1 Σύγκριση	CADASIL	CARASIL
Mean age of encephalopathy	45 years	32 years
Male to female ratio	2:1	3.2:1
Prevalence of stroke	Approximately 100%	Approximately 2/3
Psychiatric features	Severe mood disorders	Euphoria, emotional lability
Presence of migraine	Yes	No
White matter lesions on MRI	Punctuated and nodular	Diffuse and homogenous

Πηγή: Postgrad Med J. Sep 2007; 83(983): 590–595.

1.3 Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Γενετική βάση και επιδημιολογία

Η δρεπανοκυτταρική νόσος (SCD) ή δρεπανοκυτταρική αναιμία (SCA), είναι μια κληρονομική διαταραχή του αίματος , που χαρακτηρίζεται από ερυθρά αιμοσφαίρια με ανώμαλο, άκαμπτο και δρεπανοειδές σχήμα. Έχει αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας και προκαλείται από μια μετάλλαξη στο γονίδιο της β-σφαιρίνης, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Πρόκειται για μετάλλαξη ενός μόνο νουκλεοτιδίου (A σε T), η οποία οδηγεί σε αντικατάσταση του υδρόφιλου γλουταμικού οξέος από την υδρόφοβη βαλίνη στη θέση 6 της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Αποτέλεσμα της μετάλλαξης είναι η παραγωγή της αιμοσφαιρίνης S, ενός τετραμερούς αιμοσφαιρίνης (α_2/β_2 S₂), που είναι ελάχιστα διαλυτή όταν αποξυγονώνεται.

Οι πιο σημαντικοί γονότυποι δρεπανοκυτταρικής αναιμίας περιλαμβάνουν τους ακόλουθους :

- HbSS (η πιο κοινή μορφή) - ομοζυγώτες της μετάλλαξης με συνήθως σοβαρό ή μετρίως σοβαρό φαινότυπο και με τη συντομότερη επιβίωση
- HbS/b-0 θαλασσαιμία - Διπλά ετεροζυγώτες για HbS και β-0 θαλασσαιμία, οι οποίοι είναι κλινικά δυσδιάκριτοι από την πρώτη μορφή
- HbS/β+θαλασσαιμία -Ηπια έως μέτρια σοβαρότητα
- HbSC - Διπλά ετεροζυγώτες για HbS και HbC με μέτρια κλινική σοβαρότητα
- HbS/παραμονή της εμβρυϊκής Hb(S / H⁺HPH) - Πολύ ήπιο ή ασυμπτωματικό φαινότυπο
- HbS / HbE - Πολύ σπάνιος φαινότυπος , συνήθως παρόμοιος με HbS / β + θαλασσαιμία. Σπάνιοι συνδυασμοί προκύπτουν από συνύπαρξη της HbS με άλλες παθολογικές αιμοσφαιρίνες όπως HbD Λος Άντζελες , G - Φιλαδέλφεια , HbO Αραβικά , κ.α.

Στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή φορεία είναι η ετερόζυγη μορφή HbA/HbS που χαρακτηρίζεται από την παρουσία περίπου 40 % HbS, αναιμίας, ισοσθενουρίας και αιματουρίας. Κάτω από συνθήκες που οδηγούν σε υποξία, μπορεί να γίνει ένας παθολογικός παράγοντας κινδύνου.

Η μετάλλαξη που οδηγεί σε HbS πιστεύεται ότι έχει τις ρίζες της σε διάφορες περιοχές στην Αφρική και την Ινδία. Ο επιπολασμός της ποικίλλει, αλλά είναι υψηλός στις χώρες αυτές, λόγω του πλεονεκτήματος επιβίωσης σε ετεροζυγώτες σε περιοχές με ενδημική ελονοσία. Το παράσιτο της ελονοσίας έχει ένα πολύπλοκο κύκλο ζωής και μεγάλο μέρος του οποίου γίνεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Σε ένα φορέα, ο πλασμοδιασμός του παρασίτου της ελονοσίας *Plasmodium* στα ερυθροκύτταρα με ελαττωματική αιμοσφαιρίνη δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί επιτυχώς. Σε περιοχές όπου η ελονοσία είναι πρόβλημα, οι πιθανότητες επιβίωσης των ανθρώπων στην πραγματικότητα αυξάνονται εάν είναι φορείς της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (φαινόμενο επιλογής ετεροζυγωτών). Ως αποτέλεσμα της μετανάστευσης πληθυσμών, η δρεπανοκυτταρική αναιμία έχει παγκόσμια κατανομή. Αν και η ασθένεια είναι πιο συχνή στην υποσαχάρια Αφρική, βρίσκεται επίσης σε ορισμένα μέρη της Σικελίας, Ελλάδας, στη νότια Τουρκία, και την Ινδία και πιο συγκεκριμένα σε περιοχές τους στις οποίες η ελονοσία είναι ενδημική. Δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα ανά φύλο.

Παθοφυσιολογία

Κανονικά, οι κύριες αιμοσφαιρίνες του ενήλικα είναι η αιμοσφαιρίνη A($\alpha_2\beta_2$) η οποία αποτελείται από δύο άλφα και δύο βήτα αλυσίδες, η αιμοσφαιρίνη A2($\alpha_2\delta_2$), η οποία αποτελείται από δύο άλφα και δύο δέλτα αλυσίδες και η αιμοσφαιρίνη F, που αποτελείται από δύο άλφα αλυσίδες και δύο γάμα στο σώμα τους. Από αυτές, η αιμοσφαιρίνη A κάνει αποτελεί περίπου το 96-97 % της κανονικής αιμοσφαιρίνης σε ανθρώπους. Υπό συνθήκες χαμηλού οξυγόνου (όντας σε μεγάλο υψόμετρο, για παράδειγμα), η απουσία του υδρόφιλου αμινοξέος στην θέση έξι της αλυσίδας της β-σφαιρίνης προάγει τον μη ομοιοπολικό πολυμερισμό (συσσωμάτωση) της αιμοσφαιρίνης, μετατρέπει τα ερυθρά κύτταρα του αίματος σε δρεπανοκύτταρα και μειώνει την ελαστικότητά τους. Εκτός του πολυμερισμού επιφέρει απώλεια της ελαστικότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ μεταγενέστερες αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης, διαταραγμένος έλεγχος του όγκου των κυττάρων και αυξημένη προσκόλληση στο αγγειακό ενδοθήλιο παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου και στην εμφάνιση αγγειοπαθειών από αυτή.

Ύστερα από επαναλαμβανόμενα επεισόδια δρεπάνωσης, τα κύτταρα αποτυγχάνουν να

επιστρέψουν στο κανονικό τους σχήμα, όταν η κανονική τάση οξυγόνου αποκατασταθεί. Κατά συνέπεια, αυτά τα άκαμπτα κύτταρα του αίματος καθώς περνούν μέσα από τα στενά τριχοειδή αγγεία μπορούν να προκαλέσουν απόφραξη του αγγείου και ισχαιμία.

Η πραγματική αναιμία της ασθένειας προκαλείται από αιμόλυση, από την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, λόγω της παραμόρφωσής τους παρά το γεγονός ότι ο μυελός των οστών προσπαθεί να αντισταθμίσει με τη δημιουργία νέων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Υγιή ερυθρά αιμοσφαίρια ζουν συνήθως 90-120 ημέρες, αλλά δρεπανοκύτταρα επιβιώνουν μόνο 10-20 ημέρες.

Κλινική εικόνα και Διάγνωση

Ο πόνος αποτελεί το κυρίαρχο σύμπτωμα της νόσου και κυριαρχεί στην κλινική εικόνα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του πάσχοντος. Επώδυνες κρίσεις είναι συχνές στην ομόζυγη νόσο, ενίοτε, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, στους φέροντες το στίγμα καθώς και στους πάσχοντες από μικροδρεπανοκυτταρική νόσο. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις πέρα από τις επώδυνες κρίσεις, είναι αιμολυτική αναιμία, οργανική ανεπάρκεια, φλεγμονή, οξεία και χρόνια αγγειοπάθεια καθώς και επιπλοκές απότοκες της χρόνιας οργανικής βλάβης η οποία προκύπτει από την ιστική ισχαιμία. Η εμφάνιση των επιπλοκών που ταλαιπωρούν τους πάσχοντες σχετίζεται με την ηλικία (Chiang et al., 2005). Ανάλογα με αυτή παρατηρούνται:

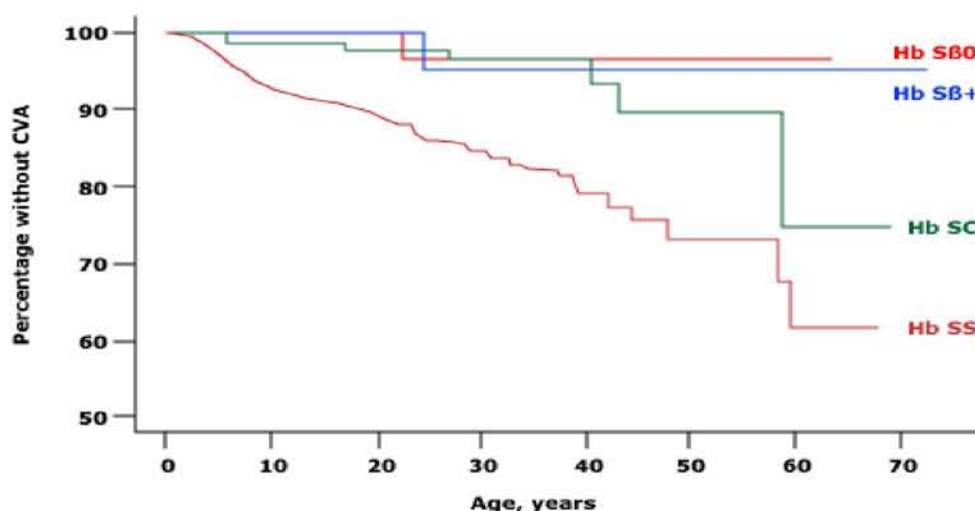
- 1-3 ετών: σπληνομεγαλία, κρίσεις σπληνικού εγκλωβισμού, πνευμονία, μηνιγγίτιδα από *Streptococcus pneumoniae* και άλλους μικροβιακούς παράγοντες (λόγω λειτουργικού υποσπληνισμού), σύνδρομο χειρός – ποδός.
- Πρώτη παιδική ηλικία: εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ θωρακικό σύνδρομο, οστεονέκρωση. Μέση παιδική ηλικία: επώδυνες κρίσεις, οστεονέκρωση, οξύ θωρακικό σύνδρομο.
- 12-20 ετών: εγκεφαλικά επεισόδια, πριαπισμός, επώδυνες κρίσεις.
- 20-30 ετών: νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση, οστεονέκρωση που προκαλεί αναπηρία, αμφιβληστροειδοπάθεια, άτονα έλκη ποδός, επώδυνες κρίσεις.
- Άνω των 30 ετών: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, επώδυνες κρίσεις

Συσχέτιση με Αγγειοπάθειες του Κεντρικού Νευρικού συστήματος

Οι αγγειοεγκεφαλικές επιπλοκές που σχετίζονται με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι κυρίως η εγκεφαλική ισχαιμία, η ενδοκρανιακή αιμορραγία και μεταβολές στη γνωστική λειτουργία.

Ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (CVA) είναι η κύρια αιτία θανάτου σε παιδιά και ενήλικες με SCD . Το αναφερόμενο προσαρμοσμένο ποσοστό ανά ηλικία και έτος είναι 0,61 - 0,76 ανά 100 ασθενείς-έτη (δηλ. 0,61 έως 0,76 τοις εκατό ανά έτος) κατά τα πρώτα 20 χρόνια της ζωής. Το ποσοστό αυτό είναι περίπου 300 φορές μεγαλύτερο από εκείνο που παρατηρείται στα παιδιά χωρίς SCD (0,0023 ανά 100 ασθενείς-έτη).

Ο κίνδυνος CVA ποικίλλει ανάλογα με το γονότυπο . Σε μια μελέτη με 3647 ασθενείς από τη Cooperative Study of Sickle Cell Disease , η προσαρμοσμένη συχνότητα για την ηλικία ήταν 0,61 ανά 100 ασθενείς σε χρόνια SCD (Hb SS), οι αντίστοιχες τιμές για Hb SC , Hb S- βήτα (+) θαλασσαιμία , και β Hb S (0) θαλασσαιμία ήταν σημαντικά χαμηλότερες στα 0,15 , 0,09 , και 0,08, αντίστοιχα, ανά 100 ασθενείς-έτη. Η πιθανότητα παρουσίας πρώτου CVA από την ηλικία 20,30 και 45 ετών ήταν 11,15 και 24 τοις εκατό , αντίστοιχα, για SCD σε σύγκριση με 2,4 και 10 τοις εκατό, αντίστοιχα , για την Hb SC (εικόνα 2)



Εικόνα 2. Από Ohene-Frempong, K, Weiner, SJ, Sleeper, LA, et al, Blood 1998, 91:288

Ηλικία πρώτου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (CVA) και αθροιστική συχνότητα των CVA σε 2436 ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (Hb SS), 839 με Hb SC νόσο, 188 με Hb S-βήτα (0) θαλασσαιμία και 184 με Hb S-βήτα (+) θαλασσαιμία. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σημειώθηκαν νωρίτερα και πιο συχνά με την ηλικία σε ασθενείς με Hb SS.

Εγκεφαλικό επεισόδιο συνήθως σχετίζεται με στένωση ή απόφραξη των μεγάλων εγκεφαλικών αρτηριών. Ο τύπος του εγκεφαλικού επεισοδίου ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Το ισχαιμικό έμφραγμα είναι πιο συχνή σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 9 και σε ενήλικες άνω των 29 ετών, ασυνήθιστο μεταξύ των ηλικιών 20 και 29. Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά, αλλά είναι πιο συχνό σε άτομα μεταξύ των ηλικιών 20 και 29. Τα συνολικά δεδομένα από τη Cooperative Study of Sickle Cell Disease διαπίστωσαν ότι, μεταξύ των πρώτων επεισοδίων σε ασθενείς με SCD, το 54 % προκλήθηκε από εγκεφαλικό έμφραγμα, 11% από παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, 34% από ενδοκρανιακή αιμορραγία και 1% είχε χαρακτηριστικά τόσο απόφραξης όσο και αιμορραγίας.

Διάγνωση και Πρόληψη

Σε HbSS, η πλήρης εξέταση αίματος αποκαλύπτει επίπεδα της αιμοσφαιρίνης 6-8 g / dL με υψηλά δικτυοερυθροκύτταρα, ενώ στην εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος ανευρίσκονται χαρακτηριστικά δρεπανοκύτταρα. Σε άλλες μορφές της δρεπανοκυτταρικής νόσου, τα επίπεδα Hb τείνουν να είναι υψηλότερα. Μορφές μη φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης μπορεί να ανιχνευθούν σε ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης, μια μορφή ηλεκτροφόρησης πηκτής στην οποία οι διάφοροι τύποι της αιμοσφαιρίνης κινούνται με διαφορετικές ταχύτητες. Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC). Ο γενετικός έλεγχος με μοριακή ανάλυση εκτελείται σπάνια.

Μια οξεία κρίση δρεπανοκυτταρικής συχνά δημιουργείται από λοίμωξη. Ως εκ τούτου, η ανάλυση των ούρων για την ανίχνευση λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, καθώς και ακτινογραφία θώρακος για πιθανή πνευμονία θα πρέπει να γίνεται σε τακτική βάση στην κλινική πράξη.

Παρόλο που αιματολογικές αλλαγές ενδεικτικές της διαταραχής είναι εμφανείς ήδη από την ηλικία των 10 εβδομάδων, τα κλινικά χαρακτηριστικά της γενικά δεν εμφανίζονται μέχρι το δεύτερο εξάμηνο του πρώτου έτους της ζωής, όταν τα επίπεδα της εμβρυϊκής Hb μειώνονται επαρκώς και ανωμαλίες που προκαλούνται από την HbS αρχίζουν να εκδηλώνονται. Η SCD επιμένει στη συνέχεια για όλη τη διάρκεια ζωής. Μετά την ηλικία των 10 ετών, τα ποσοστά των επώδυνων κρίσεων μειώνεται, αλλά τα ποσοστά των επιπλοκών αυξάνεται. (Dreyer, 2010)

Το διακρανιακό Doppler (TCD) είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την πρόβλεψη του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με SCD, και μπορεί να ανιχνεύσει αρτηριακή στένωση σε πρώιμο στάδιο της νόσου σε σχέση με τη μαγνητική αγγειογραφία (MRA). Μετρά την κατά μέσο όρο μέση ταχύτητα ροής του αίματος στις μεγάλες ενδοκρανιακές αρτηρίες, και μια σημειακή

αύξηση της ανώτατης ταχύτητας συνήθως υποδηλώνει αρτηριακή στένωση. Στα παιδιά, μία μέση ταχύτητα $> 170 \text{ cm / sec}$ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά με διακρανικό Doppler για την εκτίμηση του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτό είναι ιδιαίτερα πολύτιμο σε μικρά παιδιά. Στην κλινική πράξη, εξετάζουμε ασθενείς ετησίως μετά την ηλικία των δύο ετών. Στην Ελλάδα έχει πραγματοποιηθεί μια προσπάθεια καταγραφής των παιδιών που γεννήθηκαν με κληρονομικές αιμοσφαιρινοπάθειες, που έχει επιβεβαιώσει την μείωση των περιστατικών λόγω παράλληλης ενημέρωσης και ανεύρεσης των οικογενειών με κίνδυνο γέννησης παιδιού με τη νόσο. (Voskaridou et al. 2012).

Πρωτογενής πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου

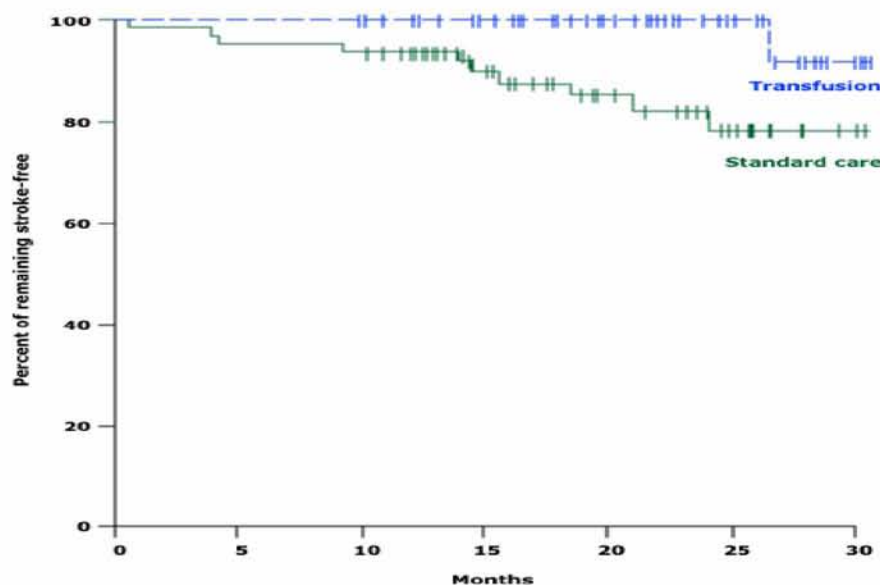
Συνιστάται ότι όλα τα παιδιά με αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως προσδιορίζεται από το διακρανικό Doppler, να αντιμετωπίζονται με ένα πρωτόκολλο πρόληψης του εγκεφαλικού επεισοδίου που χρησιμοποιεί προφυλακτική μετάγγιση, παρά την απουσία θεραπείας (βαθμός 1Α). Μόλις ένας ασθενής έχει εισέλθει σε πρόγραμμα προφυλακτικής μετάγγισης συνήθως θα πρέπει να συνεχίσει επ' αόριστον, εκτός εάν ληφθούν και άλλα προληπτικά μέτρα, διότι ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου επανέρχεται εάν οι μεταγγίσεις σταματήσουν. Οι επιπλοκές της χρόνιας θεραπείας με μεταγγίσεις περιλαμβάνουν την υπερφόρτωση σιδήρου και ενεργοποίησης της ανοσοποίησης.

Πρόληψη υποτροπής του ΑΕΕ

Λόγω των υψηλών κινδύνων υποτροπής, συνιστάται παρέμβαση για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής σε κάθε ασθενή με δρεπανοκυτταρική αναιμία, που έχει υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο. Για την αρχική θεραπεία, η μετάγγιση χρησιμοποιείται συνήθως με στόχο την επίτευξη ενός κλάσματος $\text{HbS} < 30 \%$ και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης περίπου, αλλά όχι μεγαλύτερο από 10 gm / dL . Μετά το οξύ επεισόδιο, συνιστούμε ότι οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με χρόνια θεραπεία με μετάγγιση, παρά την απουσία θεραπείας (βαθμός 1Α). Εναλλακτικές στρατηγικές, όπως η χρήση της υδροξυουρίας, δεν έχουν καθιερωθεί ως μια αποτελεσματική θεραπεία, ιδιαίτερα μετά από μια οξεία εκδήλωση.

Οι μελέτες για τη χρήση της υδροξυουρίας για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου υποτροπής, παρά τη χρήση της μετάγγισης, είχαν αντιφατικά αποτελέσματα. Περισσότερες πληροφορίες απαιτούνται πριν να συστηθεί αυτή η προσέγγιση.

Η πλειονότητα των περιπτώσεων ενδεγκεφαλικής αιμορραγίας αντιπροσωπεύεται από την υπαραχνοειδή αιμορραγία που προκύπτει από την διάρρηξη ενός ή περισσότερων ανευρυσμάτων. Η θεραπεία της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας σε παιδιά με SCD περιλαμβάνει ενυδάτωση και, όπως και σε άλλους ασθενείς με τη διαταραχή αυτή, νιμοδιπίνη ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επίπτωση του αγγειοσπασμού, χειρουργική επέμβαση (π.χ. κλιπ απολίνωση) εάν τα ανευρύσματα που προσδιορίζονται από την αγγειογραφία, και η θεραπεία της αγγειοσπασμού συνεχίζει και μετά το χειρουργείο. Ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH) μπορεί να σχετίζεται με ρήξη της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας ανευρυσμάτων ή άμεση επέκταση της ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας εντός της πλευρικής ή τρίτης κοιλίας. IVH μπορεί να προκαλέσει αποφρακτικό υδροκέφαλο και κοιλιακή διάταση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με αιφνίδια επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας δύο ή περισσότερες ημέρες μετά την αρχική εκδήλωση αιμορραγικού ΑΕΕ.



Εικόνα από Adams, RJ, McKie, VC, Hsu, L, et al, N Engl J Med 1998; 339:5.

Εκτίμηση της πιθανότητας να μην αναπτυχθεί εγκεφαλικό επεισόδιο σε 130 ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία σε υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, όπως καθορίζεται από διακρανιακό Doppler. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αυτούς με μακροχρόνια θεραπεία με μεταγγίσεις αίματος και σε αυτούς που έλαβαν συνήθη φροντίδα. Υπήρξε σημαντικό όφελος από τη θεραπεία μετάγγισης ($p = 0.02$). Ένας ασθενής στην ομάδα της συνήθους αγωγής που είχε ενδοεγκεφαλική αιμάτωμα αποκλείστηκε.

1.4 Σύνδρομο Marfan (MFS)

Γενετική βάση και Επιδημιολογία

Το σύνδρομο Marfan είναι μια πολυσυστηματική διαταραχή του συνδετικού ιστού που προκαλείται από μεταλλάξεις στην εξωκυττάρια πρωτεΐνη φιβριλλίνη 1. Μελέτες σύνδεσης για τη χαρτογράφηση της θέσης του γονιδίου έδειξαν ότι αυτό βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q21.1. Κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο τρόπο κληρονομικότητας και οι περισσότερες οικογένειες παρουσιάζουν μοναδικές και καινούργιες μεταλλάξεις κάθε φορά (Judge and Dietz, 2005). Η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης της MFS κυμαίνεται από 1 σε 5.000 έως 2-3 σε 10.000 άτομα. Η μετάλλαξη στο γονίδιο fibrillin προκαλεί πλειοτροπικές επιδράσεις. Έτσι, ένα ευρύ φάσμα των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών προέρχεται από μία μοναδική μετάλλαξη γονιδίου. Αρκετές άλλες ασθένειες έχουν παρουσιάσεις παρόμοιες με MFS, γεγονός που καθιστά εξαιρετικά δύσκολο να προσδιοριστεί η ακριβής επίπτωση της νόσου. (Ammash et al, 2008)

Παθογένεση και Κλινική εικόνα

Η φιβριλλίνη 1 είναι μία εξωκυτταρική πρωτεΐνη που εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς και των ελαστικών αρτηριών. Η μεταλλαγμένη μορφή της καθιστά τις συνδέσεις μεταξύ των ελαστικών ινών και των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων ελαττωματικές και τα τοιχώματα των αγγείων υιοθετούν ένα ανώμαλο αρχιτεκτονικό μοτίβο. Αυτό οδηγεί σε ασβεστοποίηση των ελαστικών ινών, αγγειακή τοιχωματική φλεγμονή, υπερπλασία του έσω χιτώνα και δομική κατάρρευση του τοιχώματος. Τυπικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν συνήθως παθήσεις του καρδιαγγειακού, του σκελετικού και των οφθαλμών. Καρδιακές ανωμαλίες περιλαμβάνουν ανεπάρκεια μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδας και αορτικό ανεύρυσμα, ενώ συνήθως συνυπάρχουν και άλλα χαρακτηριστικά, όπως υψηλό ανάστημα, υπερκινητικότητα των αρθρώσεων και εκτοπία φακού. Νευραγγειακές επιπλοκές μπορεί να υπάρχουν αλλά είναι σχετικά σπάνιες. Το 2002, οι Wityk et al. πραγματοποίησαν μια μεγάλη αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan, η οποία ανέφερε ότι κατά τη διάρκεια μιας περιόδου οκτώ χρόνων μόνο το 3,5 % των ασθενών υπέστησαν νευροαγγειακό σύμβαμα. Περίπου το 65 % από αυτά ήταν παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, 10 % ισχαιμικά εγκεφαλικά, 10 % λόγω εμφράκτων του νωτιαίου μυελού, 10 % υποσκληρίδιο αιμάτωμα και 5 % νωτιαία υπαραχνοειδή αιμορραγία (SAH). Από όσους εμφάνισαν εγκεφαλική ισχαιμία,

καρδιοεμβολική πηγή εντοπίστηκε σε 12 από 13 ασθενείς. Χρόνια θεραπεία με αντιπηκτικά ήταν μια πιθανή αιτία σε δύο από τρεις ασθενείς με αιμορραγική διάθεση.

Διάγνωση και αντιμετώπιση

Η διάγνωση απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση (γενετιστής , καρδιολόγος , οφθαλμίατρος) . Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σήμερα για το σύνδρομο Marfan και η διαχείριση επικεντρώνεται στην παροχή συμβουλών και υποστήριξης του ελέγχου των συμπτωμάτων. Τακτικός έλεγχος της αορτικής ανάπτυξης είναι απαραίτητος για την εκτίμηση του κινδύνου ρήξης αορτικού ανeurύσματος .

1.5 MELAS (Σύνδρομο με μιτοχονδριακή μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια με γαλακτική οξέωση και εγκεφαλικό επεισόδιο)

Γενετική βάση και Παθογένεση

Το MELAS είναι μια προοδευτική μιτοχονδριακή νευροεκφυλιστική διαταραχή με σποραδική παρουσία ή οφειλόμενο σε μια κληρονομική οικογενειακή κατάσταση. Όλοι οι ασθενείς έχουν μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA τους. Ένα πλήθος από μεταλλάξεις του μεταφορικού tRNA μπορεί να είναι υπεύθυνο για το MELAS, αλλά το 80 τοις εκατό των περιπτώσεων σχετίζονται με την μετάλλαξη A3243G και 10 τοις εκατό για τη T3271C μετάλλαξη του tRNA. (Yoshida et al, 2013)

Συνήθως υπάρχει πολυσυστηματική συμμετοχή , αλλά η παθογένεια των συμπτωμάτων δεν είναι απολύτως σαφής . Έχει προταθεί ότι τα όμοια εγκεφαλικού επεισόδια που συμβαίνουν σε ασθενείς MELAS μπορεί πραγματικά να μην είναι αγγειακής φύσεως και αντ 'αυτού να συνδέονται με μιτοχονδριακή δυσλειτουργία στο παρέγχυμα του εγκεφάλου , οδηγώντας σε ισχαιμία των ιστών. Αυξημένος σχηματισμός ελευθέρων ριζών λόγω δυσλειτουργικής οξειδωτικής φωσφορυλίωσης είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου.

Κλινική εικόνα

Εκδηλώνεται συνήθως στην παιδική ηλικία μετά από μια φυσιολογική πρώιμη ανάπτυξη. Μια υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πορεία είναι πιο συχνή , με παρουσία επεισοδίων όμοιων ΑΕΕ πριν την ηλικία των 40 χρόνων που οδηγούν σε προοδευτική νευρολογική δυσλειτουργία και

την άνοια .Τα διαγνωστικά κριτήρια για MELAS απαιτούν εκτός από τα παραπάνω επεισόδια, την παρουσία εγκεφαλοπάθειας που χαρακτηρίζεται από επιληπτικές κρίσεις ή άνοιας , και είτε γαλακτική οξέωση ή παρουσία χαρακτηριστικής παθολογοανατομικής εικόνας με τραχίες κόκκινες ίνες στη βιοψία του σκελετικού μυός. Ωστόσο , ένα ευρύτερο φάσμα φαινοτύπων αναγνωρίζεται πλέον ως συμβατό με τη διάγνωση της πάθησης, που περιλαμβάνει και κλινικές εκδηλώσεις μετά την ηλικία των 40 ετών (Dimauro et al. ,2004).

Διάγνωση και Αντιμετώπιση

Η διάγνωση εξαρτάται από την κλινική εικόνα , το βιοχημικό έλεγχο , τη βιοψία μυός και τις απεικονιστικές μελέτες. Οι T2 MRI αποκαλύπτουν πολυεστιακές υπέρπυκνες περιοχές στο φλοιό του εγκεφάλου, την παρεγκεφαλίδα και στην παρακείμενη λευκή ουσία . Η εν τω βάθει λευκή ουσία είναι σχετικά άθικτη, επιτρέποντας έτσι την διαφοροποίηση από την κανονική αγγειακή εγκεφαλική νόσο. Οι αλλοιώσεις επηρεάζουν συνήθως τις ινιοκοινοβρεγματικές περιοχές και σπάνια επηρεάζουν τα ίδια τα αγγεία, οδηγώντας σε έναν εναλλακτικό μηχανισμό της ισχαιμίας. Εκτός από την παροχή συμβουλευτικής υποστήριξης, η φροντίδα των ασθενών μπορεί να απαιτεί τη χορήγηση βιταμινών και συμπληρωμάτων διατροφής. Οι Koga et al έχουν δείξει το 2005 ότι η L - αργινίνη βελτιώνει τα συμπτώματα του παρόμοιων εγκεφαλικού επεισοδίων σε άτομα με MELAS.

1.6 Νόσος του Fabry

Γενετική βάση και παθογένεση

Η Νόσος του Fabry , που ονομάζεται επίσης νόσος Anderson - Fabry , είναι η δεύτερη πιο διαδεδομένη λυσοσωματική διαταραχή αποθήκευσης μετά τη νόσο Gaucher και είναι μια φυλοσύνδετη διαταραχή (Xq22) που επιδρά στη μεταβολική οδό των γλυκοσφιγγολιπιδίων. Το μεταβολικό ελάττωμα στη νόσο Fabry είναι η ανεπάρκεια της λυσοσωμικής υδρολάσης άλφα - γαλακτοσιδάσης A (α-Gal A), η οποία καταλύει την υδρολυτική διάσπαση της τερματικής γαλακτόζης από το σφαιροτριοζυλοκεραμίδιο (Gb3). Αυτό οδηγεί σε συσσώρευση Gb3 εντός των λυσοσωμάτων διαφόρων κυττάρων, όπως του αγγειακού ενδοθηλίου, των γαγγλίων της ραχιαίας ρίζας και του αυτόνομου νευρικού συστήματος, των νεφρικών σπειραματικών, σωληναριακών και διάμεσων κύτταρων καθώς και των κυττάρων του καρδιακού μυός. Συσσώρευση Gb3 σε αυτά τα κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε πολλές εκδηλώσεις της

νόσου (Germain, 2010). Ο επιπολασμός της νόσου του Fabry εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 1:17,000 έως 1:117,000 σε Καυκάσιους άνδρες, αν και η νόσος παρατηρείται σε όλες τις εθνότητες και φυλετικές ομάδες. Ο επιπολασμός της νόσου Fabry είναι πιθανόν ότι υποτιμάται λόγω των μη ειδικών εκδηλώσεών της. (Houge and Skarbøvik, 2005).

Κλινική εικόνα

Παρά το γεγονός ότι υπάρχει μεταβλητότητα, τα συμπτώματα της νόσου του Fabry έχουν την τάση να εμφανίζονται σε μια προβλέψιμη σειρά, αρχίζοντας από την παιδική ηλικία ή την εφηβεία, κλασικά σε άνδρες και περιλαμβάνουν:

- Σοβαρό νευροπαθητικό πόνο ή άλγος των άκρων, που μπορεί να επιτείνεται από το στρες, την υπερβολική ζέστη ή κρύο και τη σωματική άσκηση.
- Ευρυαγγείες και αγγειοκερατώματα, τα τελευταία συνήθως στη βουβωνική χώρα, το ισχίο και περιομφαλικά, που είναι χαρακτηριστικά. Πάχυνση των χειλιών και βολβώδη μύτη έχουν επίσης περιγραφεί.
- Πρωτεϊνουρία, πολυουρία, πολυδιψία και/ή ανεξήγητη νεφρική ανεπάρκεια
- Δυσανεξία στην άσκηση, ελαττωμένη εφίδρωση (ή υπεριδρωσία), λεμφαδενοπάθεια, και γαστρεντερικά συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος και διάρροια.

Στην ενήλικη ζωή υπάρχει προοδευτική καρδιακή και εγκεφαλική συμμετοχή. Περίπου το 80% των ανδρών έχουν νευρολογικές, δερματολογικές και καρδιακές εκδηλώσεις από τη δεύτερη, τρίτη και πέμπτη δεκαετία της ζωής, αντίστοιχα. Οι ενήλικοι άνδρες με άτυπες παραλλαγές μπορεί να παρουσιάσουν συμπτώματα ακόμα πιο αργά στη ζωή τους, ενώ οι κλινικές εκδηλώσεις σε ετερόζυγες γυναίκες διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό από μη εμφανή κλινική νόσο μέχρι την πλήρη έκφραση της νόσου, πιθανόν να σχετίζονται με τυχαία αδρανοποίηση του X χρωμοσώματος. Νεφρικές εκδηλώσεις εμφανίζονται σε περίπου 50 τοις εκατό των προσβεβλημένων ασθενών από την ηλικία των 35 ετών και η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία. Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών αναπτύσσουν τελικά τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Τυχαίος έλεγχος εντόπισε σε λιγότερο από το 1 τοις εκατό των ασθενών με γνωστό ιστορικό που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση τη νόσο του Fabry,

Διάγνωση και Πρόληψη

Υπόνοια νόσο του Fabry θα πρέπει να υπάρχει για άτομα με τα ακόλουθα συμπτώματα:

- Διαλείπουσα επεισόδια έντονου πόνου των άκρων
- Δερματικές αγγειακές βλάβες (αγγειοκερατώματα)
- Μειωμένη εφίδρωση
- Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της άγνωστης αιτιολογίας στην αρχή της ενηλικίωσης
- Εγκεφαλικό επεισόδιο άγνωστης αιτιολογίας στην αρχή της ενηλικίωσης
- Χρόνια νεφρική νόσος άγνωστης αιτιολογίας στην αρχή της ενηλικίωσης
- Πολλαπλές κύστες νεφρών που ανακαλύφθηκαν τυχαία

Μια πρώτη αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό και κλινική εξέταση που θα αναζητούν κλινικά συμπτώματα και οικογενειακό ιστορικό ανεξήγητης νευρολογικής ή νεφρικής νόσου που μεταδίδεται με ένα X-φιλοσύνδετο μοτίβο, αγγειοκερατώματα , ευρυαγγείες , ελαττωμένη εφίδρωση , θολερότητα του κερατοειδούς , και ευρήματα στις καρδιολογικές εξετάσεις . Εργαστηριακές μελέτες πρέπει να περιλαμβάνουν ανάλυση ούρων για πρωτεϊνουρία, εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και ηλεκτροκαρδιογράφημα .

Στον άντρα ασθενή με οικογενειακό ιστορικό και κλασικό φαινότυπο , η διάγνωση συνήθως μπορεί να επιβεβαιωθεί με μέτρηση χαμηλής α-Gal A δραστηριότητας στα λευκοκύτταρα ή το πλάσμα. Ανεύρεση της μετάλλαξης του α-Gal A γονίδιο απαιτείται για να θέσει την διάγνωση σε γυναίκες φορείς εκτός εάν η γυναίκα είναι υποχρεωτικά ετεροζυγώτης (δηλαδή , ο πατέρας είναι γνωστό ότι έχει Fabry) και σε ασθενείς με άτυπες παρουσιάσεις ή σε όσους έχουν υπολειμματικά α-Gal A επίπεδα .

Οι πιο συχνές αρχικές διαγνώσεις σε ασθενείς με νόσο του Fabry ήταν ρευματολογικές διαταραχές ή ρευματικός πυρετός. Άλλες διαγνώσεις περιλαμβάνουν την αρθρίτιδα , ινομυαλγία, δερματομυοσίτιδα , κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία, νόσο του Meniere, πολλαπλή σκλήρυνση, σύνδρομο ευερέθιστου παχέος εντέρου, ιδιοπαθή υπερτροφική καρδιομυοπάθεια και νεφρική ανεπάρκεια άγνωστης αιτιολογίας.

Μόλις διαγνωστούν , οι ασθενείς με νόσο του Fabry ή οι ασυμπτωματικοί φορείς , θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, χρησιμοποιώντας μια διεπιστημονική προσέγγιση που περιλαμβάνει τακτικό έλεγχο από νεφρολόγο, καρδιολόγο, νευρολόγο και εννίοτε τη συμβολή της δερματολογίας και της οφθαλμολογίας, όπως απαιτείται .

Σε οικογένειες που είναι γνωστό ότι έχουν τη νόσο του Fabry, προτείνεται ο έλεγχος σε

συμπτωματικούς άρρενες συγγενείς ενός προσβεβλημένου ατόμου, σε γυναίκες συγγενείς του ενός προσβεβλημένου ατόμου, σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό της νόσου του Fabry καθώς και σε γυναίκες με συμπτώματα ενδεικτικά της νόσου του Fabry. (Desnick et al., 2003)

1.7 Εγκεφαλοτενόντια ξανθωμάτωση

Γενετική βάση και παθογένεση

Η Εγκεφαλοτενόντια ξανθωμάτωση είναι μία διαταραχή αποθήκευσης λιπιδίων με πολυοργανική συμμετοχή αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονομικότητας. Περισσότεροι από 300 ασθενείς που έχουν διαγνωστεί σε όλο τον κόσμο, με εκτιμώμενο επιπολασμό 1 περίπτωση ανά 50.000 άτομα σε πληθυσμούς λευκών. Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την στερολο 27 υδροξυλάση, ένα βιοσυνθετικό ένζυμο των χολικών οξέων που παίζει σημαντικό ρόλο στην μείωση της περίσσειας χοληστερόλης στα ανθρώπινα μακροφάγα. (Björkhem I, 2013). Διεθνείς μελέτες αποκαλύπτουν τα ακόλουθα αλληλόμορφα υψηλής συχνότητας: T339M σε Ολλανδούς ασθενείς, R474 (QW) σε Ιάπωνες ασθενείς και A216P σε Ιταλούς (Lorincz et al., 2005).

Διάγνωση και Πρόληψη

Εκδηλώνεται κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής με γνωσιακές διαταραχές, πυραμιδική σημειολογία και παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία, περιφερική νευροπάθεια, νεανικό καταρράκτη, επαναλαμβανόμενα κατάγματα και τενόντια ξανθώματα. Πρώιμη αθηροσκλήρυνση είναι κοινό χαρακτηριστικό της με συμπτωματική καρδιακή νόσο σε 10% των περιπτώσεων, παρά τη σπάνια εκδήλωση εγκεφαλοαγγειοπάθειας. Η θεραπεία εκλογής είναι η χρήση χηνοδεσοξυχολικού οξέος (CDCA).

1.8 Ελαστικό ψευδοξάνθωμα (PXE)

Γενετική βάση και παθογένεση

Το PXE είναι μια διαταραχή με ανωμαλίες του ελαστικού ιστού και ασβεστοποίηση. Αμφότερες σποραδικές και αυτοσωματικά υπολειπόμενες κληρονομικές μορφές έχουν παρατηρηθεί. Ο επιπολασμός του κυμαίνεται γύρω στο 1 στα 100.000 άτομα. Το υποκείμενο ελάττωμα της πάθησης προέρχεται από μια μετάλλαξη στο γονίδιο *ABCC6* στο χρωμόσωμα 16 στη θέση 16p13.1, που κωδικοποιεί έναν ATP μεταφορέα. (Van den Berg et al., 2000)

Κλινική εικόνα

Τα πρωτογενή όργανα του σώματος που εμπλέκονται περιλαμβάνουν το δέρμα, τα μάτια και καρδιαγγειακό σύστημα, ενώ γαστρεντερική αιμορραγία, επίσης, μπορεί να συμβεί. Προοδευτικές δερματικές αλλοιώσεις αναπτύσσονται σε 80 τοις εκατό των ατόμων πριν την ηλικία των 20 ετών. Οι χαρακτηριστικές εκδηλώσεις του δέρματος είναι 2 έως 5 χιλιοστά κίτρινες έως πορτοκαλί βλατίδες, που μπορεί να συνενώνονται σε ακανόνιστου σχήματος πλάκες που οριοθετούνται από κανονικό δέρμα. Αυτού του είδους οι βλάβες ονομάζονται ψευδοξανθώματα. Η υφή του δέρματος έχει παρομοιαστεί με το βγαλμένο δέρμα κοτόπουλου. Οι βλάβες συμβαίνουν συχνότερα σε καμπτικές περιοχές όπως ο λαιμός και οι μασχालιαίες πτυχώσεις. Πρωταρχικά οφθαλμικά ευρήματα είναι οι αγγειώδεις ραβδώσεις, που αντιπροσωπεύουν σκισίματα στη μεμβράνη του Bruch, αλλά αυτό το εύρημα παρατηρείται σε άλλες διαταραχές. Σοβαρή απώλεια της όρασης συμβαίνει σε 3 έως 8 τοις εκατό των ασθενών. Κοινές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση, η οποία πιστεύεται ότι οφείλεται στην ασβεστοποίηση του εσωτερικού ελαστικού τοιχώματος των αγγείων. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλική αγγειακή νόσος, και νεφραγγειακή υπέρταση σε νεαρή ηλικία. Μια κοινή μετάλλαξη PXE στο γονίδιο *ABCC6* επίσης μπορεί να προδιαθέτει για πρόωμη αθηροσκλήρωση στο γενικό πληθυσμό. Αυτό απεικονίζεται σε μια σύγκριση 441 ασθενών από το γενικό πληθυσμό που είχαν στεφανιαία νόσο κάτω από την ηλικία των 50 και 1057 μαρτύρων χωρίς στεφανιαία νόσο (Trip et al. 2002). Ο επιπολασμός της μετάλλαξης PXE ήταν 4,2 φορές υψηλότερος στους ασθενείς (3,2 έναντι 0,8 τοις εκατό). Αυτή η σχέση ήταν ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου. Η πιο συχνή νευροαγγειακή εκδήλωση είναι το ισχαιμικό ΑΕΕ λόγω πρόωμης στένωσης καρωτιδικών ή σπονδυλικών αρτηριών. Το PXE έχει επίσης συνδεθεί με ενδοκρανιακά ανευρύσματα σε πολλές μελέτες.

Διάγνωση και Πρόληψη

Η διάγνωση της PXE βασίζεται στην κλινική εμφάνιση και τα πορίσματα της ιστολογικής εξέτασης του αλλοιωμένου δέρματος . Πρόσθετες μελέτες είναι απαραίτητες για να καθοριστεί ο ρόλος των γενετικών εξετάσεων για μεταλλάξεις ABCC6 στη διάγνωση του PXE (Plomp et al.,2010)..

Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει συνεχή οφθαλμολογική παρακολούθηση, όπως και παρακολούθηση και αντιμετώπιση των όποιων καρδιαγγειακών συμπτωμάτων και διατροφικές συμβουλές. Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται ώστε να αποφεύγουν τα αθλήματα επαφής (λόγω του κινδύνου της οφθαλμικής νόσου) και να παραπέμπονται για γενετική συμβουλευτική.

1.9 Moya Moya

Γενετική βάση και παθογένεση

Η Moya moya είναι μια χρόνια προοδευτική αγγειακή εγκεφαλική νόσος που χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη στένωση ή απόφραξη των αρτηριών γύρω από τον κύκλο του Willis . Η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία το 1957. " Moyamoya " είναι μια ιαπωνική λέξη που σημαίνει σκοτεινή ή θολή εικόνα λόγω παρουσίας καπνού στον αέρα . Έτσι, ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει την θολή αγγειογραφική εμφάνιση του αγγειακού δικτύου (εικόνα 4) .Πολλές παρόμοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί, κυρίως στην Ιαπωνία και άλλες ασιατικές χώρες . Η νόσος βρίσκεται λιγότερο συχνά στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη. Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι πιο διαδεδομένο σε παιδιά με moyamoya , ενώ αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι πιο συχνό στους ενήλικες.

Η αιτιολογία της νόσου Moyamoya (MMD) είναι άγνωστη . Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης μεταξύ της Ιαπωνίας και της Ασίας πληθυσμού , μαζί με μια οικογενή εμφάνιση περίπου 10 τοις εκατό των περιπτώσεων , υποδηλώνει σαφώς μια γενετική ασθένεια. Οικογενής moyamoya έχει συνδεθεί με τα χρωμοσώματα 3p24.2-p26,6q25,8q23,12p12 και 17q25. Αν και ο τρόπος κληρονομικότητας δεν είναι αποδεδειγμένος , μια μελέτη έδειξε ότι είναι ένα αυτοσωματικό κυρίαρχο νόσημα με ατελή διεισδυτικότητα (Mineharu et al. 2005). Ασθενείς με την αγγειογραφική εμφάνιση moyamoya και χωρίς παράγοντες κινδύνου θεωρούνται ότι έχουν νόσο moyamoya, ενώ εκείνοι με μία από τις καλά αναγνωρισμένες γενετικές παθήσεις (νευροϊνωμάτωση τύπου 1, σύνδρομο Down , και δρεπανοκυτταρική αναιμία) ταξινομούνται ως έχοντας το σύνδρομο moyamoya (Roash et al. 2008). Σε επιδημιολογικές έρευνες που

πραγματοποιήθηκαν στην Ιαπωνία , φάνηκε ότι η ετήσια επίπτωση της moyamoya είναι 0,35 - 0,94 ανά 100.000 πληθυσμού και ο επιπολασμός της moyamoya είναι από 3 έως 10,05 ανά 100.000 πληθυσμού. Η αναλογία ανδρών προς γυναίκες κυμαίνεται από 1:1,8 έως 1:2,2 , ενώ ένα οικογενειακό ιστορικό με παρουσία της νόσου βρίσκεται σε 10,0 έως 15,4 τοις εκατό των ασθενών.



Εικόνα 4 Μαγνητική αγγειογραφία με την τυπική θολερότητα της Moya Moya από Postgrad Med J. Sep 2007; 83(983): 590–595.

Διάγνωση και Πρόληψη

Κρανιακή CT και / ή μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμες για την ανίχνευση εγκεφαλικής αιμορραγίας ή ισχαιμίας . Η απεικόνιση των αγγείων με MRA , CTA , ή συμβατική αγγειογραφία είναι απαραίτητη για να αποδειχθούν οι στενωτικές ή αποφρακτικές βλάβες στις έσω καρωτίδες και τις αρτηρίες γύρω από τον κύκλο του Willis .

Διακρανιακή υπερηχογραφία Doppler (TCD) παρέχει ένα μη επεμβατικό τρόπο αξιολόγησης της ενδοκρανιακής αιμοδυναμικής και πιθανής στένωσης αρτηρίας. Νεανική MMD μπορούν να επωφεληθεί από τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων και αντιπηκτικών, ενώ αυτά θα πρέπει να αποφευχθούν στον τύπο των ενηλίκων. Άμεσες, έμμεσες και συνδυασμένες ενέργειες χειρουργικής αντιμετώπισης των συμβαμάτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν. (Ikezaki et al. 1995) .

1.10 Ινοµυϊκή δυσπλασία (FMD)

Γενετική βάση και παθογένεση

Η Ινοµυϊκή δυσπλασία (FMD) είναι μία μη φλεγμονώδης, μη αθηροσκληρωτική διαταραχή που οδηγεί σε αρτηριακή στένωση, ανεύρυσμα ή διαχωρισμό αγγείων. Είναι πιο συχνή στις γυναίκες και ενώ αρχικά πιστεύονταν ότι συμβαίνει μόνο στους νέους, μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία . Η παθογένεια είναι αβέβαιη , αλλά γενετικοί παράγοντες , ορμόνες και η ισχαιμία μπορεί να συμβάλουν.

Οι πιο συχνά εμπλεκόμενες αρτηρίες είναι η νεφρική (60 τοις εκατό) , οι εσω καρωτιδικές αρτηρίες (30 έως 60 τοις εκατό) και λιγότερο συχνά η σπονδυλική , η λαγόνια , η υποκλείδια , και οι σπλαχνικές αρτηρίες. Οι πιο κοινές εκδηλώσεις είναι η υπέρταση, κεφαλαλγία, ζάλη , εμβοές, παροδική ισχαιμική προσβολή, το εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλες εκδηλώσεις, ανάλογα με την αρτηρία που εμπλέκεται και τη σοβαρότητα της νόσου(Kirton et al. 2013)

Διάγνωση και Πρόληψη

Η διάγνωσή της θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με σοβαρή ή ανθεκτική υπέρταση και αύξηση της κρεατινίνης ορού μετά την έναρξη ενός αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου την αγγειοτενσίνης (ιδιαίτερα σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 50) , σε περιπτώσεις εμφάνισης υπέρτασης πριν από την ηλικία των 35 ετών και σε παρουσία επιγαστρικού φυσήματος . Οι συνθήκες που συνήθως μιμούνται ινοµυϊκή δυσπλασία είναι η αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσος και η αγγειίτιδα . Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία για νεφραγγειακή υπέρταση, μια μη επεμβατική εξέταση απεικόνισης (όπως υπερηχογράφημα duplex ή CTA) θα πρέπει να διεξάγεται πρώτα. Η επιλογή της δοκιμασίας θα πρέπει να βασίζεται στην τοπική τεχνογνωσία. Αν οι μη επεμβατικές δοκιμασίες δεν είναι διαγνωστικές και η πιθανότητα της νόσου είναι υψηλή , ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε ψηφιακή αγγειογραφία .Για ασθενείς που έχουν ιατρική παρακολούθηση, προτείνεται μέτρηση της πίεσης του αίματος και των επιπέδων κρεατινίνης ορού κάθε τρεις έως τέσσερις μήνες , και μέτρηση μέγεθος των νεφρών με υπέρηχο κάθε 6 έως 12 μήνες. (Olin and Pierce,2008)

1.11 Σύνδρομο Ehlers - Danlos τύπου IV

Γενετική βάση και Επιδημιολογία

Το Ehlers - Danlos σύνδρομο τύπου IV είναι ένα αυτοσωματικό κυρίαρχο νόσημα που προκύπτει από μεταλλάξεις στο γονίδιο του προκολλαγόνου τύπου III (COL3A1 στο χρωμόσωμα 2q31). Το φάσμα των μεταλλάξεων είναι ευρύ με νέες μεταλλάξεις να αποτελούν ένα κοινό συμβάν. Ο επιπολασμός του συνδρόμου Ehlers-Danlos φέρεται να είναι 1 περίπτωση σε περίπου 400.000 άτομα, αλλά ήπιες ή ελλιπείς μορφές φαίνεται να υποδιαγιγνώσκονται και να είναι πιο συχνές από ό, τι άλλες μορφές. (Pepin et al ,2000)

Παθογένεση και Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς γίνονται συμπτωματικοί επειδή το μεταλλαγμένο κολλαγόνο που σχηματίζεται έχει μειωμένη έμφυτη δύναμη, ελαστικότητα, ακεραιότητα και επουλωτικές ιδιότητες. Η ενσωμάτωσή του στην κανονική δομή του συνδετικού ιστού είναι ελαττωματική . Τα κλασσικά συμπτώματα περιλαμβάνουν μία χαρακτηριστική εμφάνιση προσώπου με λεπτό και διαφανές δέρμα που κάνει εύκολα μώλωπες και εύθραυστες αρτηρίες καθώς και παχύ και λεπτό έντερο που είναι επιρρεπή σε ρήξη. Νευραγγειακές επιπλοκές συμβαίνουν σε περίπου 10 % των ασθενών και περιλαμβάνουν εγκεφαλικά ανευρύσματα συμπεριλαμβανομένου της καρωτίδας και των σπονδυλικών αρτηριών. (Pepin et al ,2000)

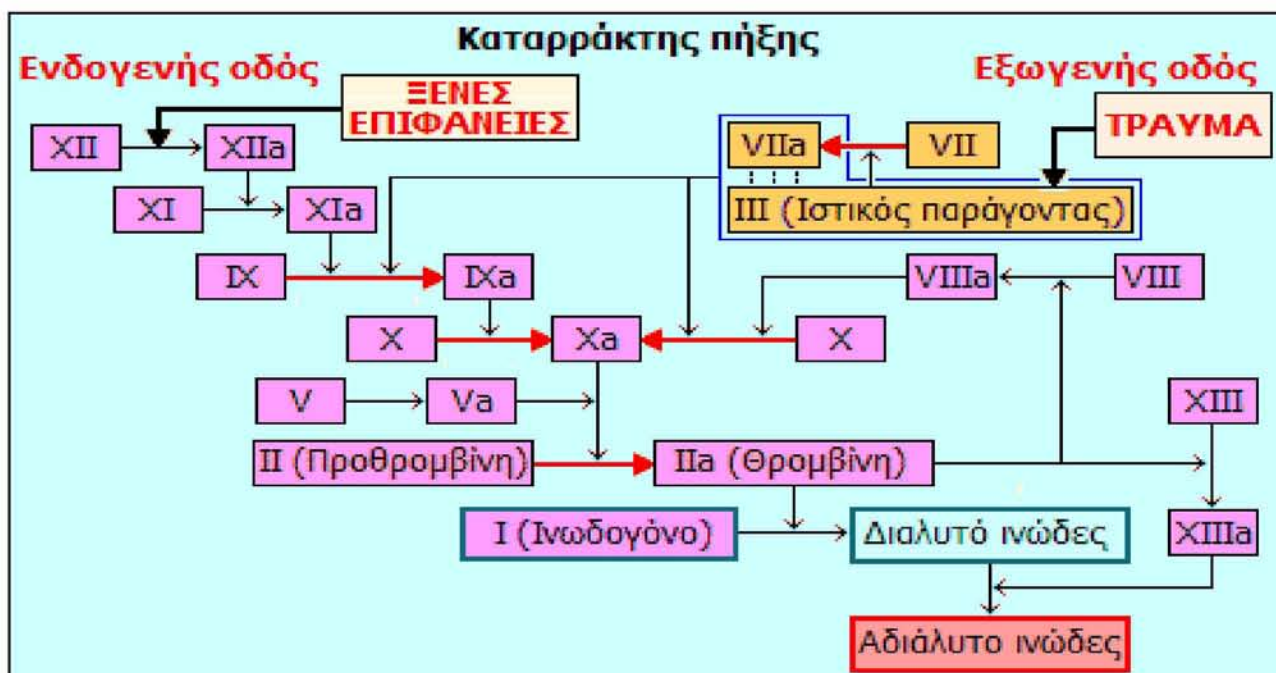
Διάγνωση και αντιμετώπιση

Η διάγνωση εξαρτάται από την κλινική εξέταση, τη βιοχημική εξέταση των καλλιεργημένων ινοβλαστών δέρματος και τα αποτελέσματα των μοριακών δοκιμών του DNA. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σήμερα για το σύνδρομο Ehlers - Danlos και η διαχείριση επικεντρώνεται στην παροχή συμβουλών και υποστήριξης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Ασθενείς έχουν μειωμένο προσδόκιμο ζωής με το θάνατο να προέρχεται συνήθως ως συνέπεια της ρήξης θωρακικής ή κοιλιακής αορτής.

Β. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

α. Θρομβοφιλία

Οι κληρονομικές υπερπηκτικές διαταραχές που ανήκουν σε μια ομάδα γενετικών διαταραχών γνωστές ως θρομβοφιλία προκαλούνται από μεταλλάξεις σε γονίδια τα οποία κωδικοποιούν παράγοντες που συμμετέχουν στον καταρράκτη της πήξης (σχήμα 1), όπως αντιπηκτικές πρωτεΐνες και παράγοντες πήξης. Οι περισσότερες από τις κληρονομικές θρομβοφιλίες έχει βρεθεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης και θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η αιτιολογική όμως συσχέτιση τους με αρτηριακή θρόμβωση ακόμη αμφισβητείται. Αιτίες κληρονομικής θρομβοφιλίας περιλαμβάνουν μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, που είναι η πιο κοινή αιτία και αντιπροσωπεύει το 40 έως 50 τοις εκατό των περιπτώσεων, τη μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης, ελλείψεις της πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S και της αντιθρομβίνης III καθώς και πολύ πιο σπάνιες διαταραχές όπως δυσινωδογοναιμίες, η πρωτεΐνη Z και η πιθανή συμμετοχή του καρκίνου στον καταρράκτη της πήξης. Οι κυριότερες διαταραχές αναλύονται παρακάτω.



Σχήμα 1 Καταρράκτης της πήξης

2.1 Παράγοντας V Leiden

Παθοφυσιολογία

Ο παράγοντας V κυκλοφορεί στο πλάσμα σε ανενεργή μορφή και κατέχει σημαντική θέση στον καταρράκτη της πήξης. Η ενεργοποίηση του γίνεται από τη θρομβίνη και οδηγεί στο σχηματισμό του παράγοντα Va, ο οποίος χρησιμεύει ως συμπαράγοντας για τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Ο παράγοντας Va αδρανοποιείται με τη βοήθεια πρωτεολυτικών ενζύμων που διασπούν τη βαριά αλυσίδα του. Ο μηχανισμός αδρανοποίησής του ακολουθεί συγκεκριμένη πορεία και γίνεται από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC). Η πρώτη διάσπαση γίνεται στη θέση Arg506 και προάγει τις επόμενες διασπάσεις των πεπτιδικών δεσμών στις θέσεις Arg306 και Arg679.

Η παρουσία παράγοντα V Leiden είναι υπεύθυνη για 90 έως 95 τοις εκατό των περιπτώσεων του φαινοτύπου αντίστασης APC. Σε σπάνιες περιπτώσεις, άλλες γενετικές ή επίκτητες καταστάσεις, όπως αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII, εγκυμοσύνη, χρήση αντισυλληπτικών ή παρουσία αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων παρουσιάζουν παρόμοια εικόνα.

Γενετική και επιδημιολογία

Το 1993 παρατηρήθηκε σε μια ομάδα ατόμων με επεισόδια φλεβοθρόμβωσης, μειωμένη απάντηση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Από τον αποκλεισμό άλλων αιτιών, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι επρόκειτο για μία κληρονομική πάθηση. Η μοριακή βάση της αντίστασης στην APC βρέθηκε να είναι μια μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί για τον παράγοντα πήξης V, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1. Μια αλλαγή βάσης (γουανίνη σε αδεΐνη) στο νουκλεοτίδιο 1691 (G1691) είχε ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αργινίνης στην θέση 506 με γλουταμίνη. Ως αποτέλεσμα, το προϊόν του μεταλλαγμένου γονιδίου, που ονομάστηκε παράγοντας V Leiden (παράγοντας V Q506, Arg506Gln) δεν παρουσιάζει την ίδια ευαισθησία στη διάσπαση στην θέση 506 από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και επομένως οδηγεί σε υπερπηκτικότητα λόγω της πιο αργής αδρανοποίησής του από την APC καθώς και της μη λειτουργίας του ως συμπαράγοντα (μαζί με την APC και την πρωτεΐνη S) στη διάσπαση του παράγοντα VIIIa. (Bertina et al., 1995)

Η παρουσία ετεροζυγωτίας για τον παράγοντα V Leiden σε Καυκάσιους, συμπεριλαμβανομένων των Ευρωπαίων, Εβραίων, Αράβων, Καναδά και Ινδών κυμαίνεται από

1 έως 8,5% , με τις περισσότερες ευρωπαϊκές μελέτες αναφέρουν συνολικά ποσοστά από 5 έως 8% (Rees et al,1995) . Ο επιπολασμός είναι υψηλότερος στην Ελλάδα , τη Σουηδία και το Λίβανο , όπου προσεγγίζει το 15% σε ορισμένες περιοχές (Taher et al,2001). Από την άλλη πλευρά, η μετάλλαξη δεν εμφανίζεται σε Αφρικανικής καταγωγής πληθυσμούς, Κινέζους και Ιάπωνες. Οι ομοζυγώτες αντιπροσωπεύουν 1% των ασθενών με τον παράγοντα V Leiden, αλλά εκπροσωπούνται δυσανάλογα κλινικά, λόγω του υψηλότερου κινδύνου θρομβώσεων. Μελέτες ανάλυσης χρωμοσωμάτων φαίνεται να αποδεικνύουν την ύπαρξη της φαινομένου ιδρυτή της μετάλλαξης σε Καυκάσιους διαφορετικής εθνικής προέλευσης περίπου 30.000 χρόνια πριν. (Zivelin et al.,1998)

Αρκετές μεταλλάξεις στο κατάλοιπο Arg306 του παράγοντα V, της δεύτερης περιοχής διάσπασης από APC, έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης. Αυτά περιλαμβάνουν την αντικατάσταση της Arg306 με θρεονίνη (παράγοντας V Cambridge) ή με γλυκίνη (στο Χονγκ Κονγκ κινεζική). Επίσης γνωστή μετάλλαξη αποτελεί και ο παράγοντα V Λίβερπουλ (Ile359Thr). Εκτός από τις παραπάνω αναφερθείσες μεταλλάξεις , αρκετοί πολυμορφισμοί είναι παρόντες στο γονίδιο του παράγοντα V, όπως ο πολυμορφισμός R2 (Arg1299) του απλότυπου του γονιδίου του παράγοντα V (HR2) που βρίσκεται με αυξημένη συχνότητα σε ετερόζυγα άτομα για παράγοντα V Leiden με χαμηλή αντίσταση στη APC. (Mingozi et al.,2003)

Κλινική εικόνα και Συσχέτιση με Αγγειοπάθειες του Κεντρικού Νευρικού συστήματος

Η κύρια κλινική εκδήλωση του παράγοντα V Leiden , της πιο κοινής αιτίας κληρονομικής θρομβοφιλίας, είναι εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση με ή χωρίς πνευμονική εμβολή. Η μετάλλαξη είναι επίσης παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο και θρόμβωση πυλαίας φλέβας. Παρά την αύξηση του κινδύνου φλεβικής θρόμβωσης, δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η ετεροζυγωτία για τον παράγοντα V Leiden αυξάνει την συνολική θνησιμότητα. Ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης εκτιμάται ότι αυξάνεται κατά 5-7 φορές σε ετερόζυγους φορείς και κατά 50-100 φορές σε ομοζυγώτες (Segers et al.,2007). Έχει συζητηθεί το κατά πόσον η μετάλλαξη στον παράγοντα V Leiden επίσης συνδέεται με την εμφάνιση αρτηριακής θρόμβωσης καταλήγοντας με βάση τα μέχρι τώρα δεδομένα σε μη σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μετάλλαξης στον παράγοντα V Leiden και κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ενήλικες, με βάση τα αποτελέσματα δύο μετα-αναλύσεων 9 και 15 μελετών ασθενών-μαρτύρων, αντίστοιχα. (Πίνακας 1) (Kim et al.,2003);(Juul et al., 2002)

Μια τρίτη μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 26 μελέτες ασθενών-μαρτύρων για τη μετάλλαξη στον παράγοντα V Leiden κατέδειξε συσχέτιση με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο , αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντικό μετά από τον αποκλεισμό μίας μελέτης, η οποία προκαλούσε σημαντική ετερογένεια (Casas et al.,2004) . Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων στο πλαίσιο της Physicians' Health Study καθώς και στη μεγάλη προοπτική Cardiovascular Health Study , δεν υπήρχε καμία συσχέτιση μεταξύ της μετάλλαξης στον παράγοντα V Leiden και της εμφάνισης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Ridker et al., 1999);(Cushman et al.,1998) . Κάποιες , αλλά όχι όλες, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά δείχνουν ότι η μετάλλαξη στον παράγοντα V Leiden θα μπορούσε να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε αυτή την υποομάδα.

Διάγνωση και πρόληψη

Ο πιο άμεσος τρόπος για τη διάγνωση του παράγοντα V Leiden είναι μέσω γενετικού ελέγχου, αν και δοκιμασίες αντοχής δεύτερης γενιάς για APC μπορεί να δώσουν με σχεδόν 100 τοις εκατό ευαισθησία και 100 τοις εκατό ειδικότητα επιβεβαίωση της μετάλλαξης για τον παράγοντα V Leiden. Εναλλακτικά , ο παράγοντας V Leiden μπορεί να προσδιοριστεί εύκολα με μοριακή ανάλυση του γενωμικού DNA που λαμβάνεται από μονοπύρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος . Η μετάλλαξη υποκατάστασης 1691G → A αφαιρεί μία θέση διάσπασης της ενδονουκλεάσης περιορισμού MnlI, έτσι στο PCR, κατεργασία με MnlI, και στη συνέχεια ηλεκτροφόρηση θα οδηγήσει σε διάγνωση. Τόσο η φαινοτυπική όσο και η γονοτυπική εικόνα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαλογή των περιστατικών που θα ελεγχθούν για τον παράγοντα V Leiden.

Προς το παρόν , η πιο οικονομικά αποδοτική προσέγγιση για να είναι η δοκιμή για την αντίσταση στην APC χρησιμοποιώντας μία δοκιμασία πήξης δεύτερης γενιάς . Οι ασθενείς με χαμηλή αναλογία αντίστασης APC θα πρέπει στη συνέχεια να ελεγχθούν για τη μετάλλαξη , αν και μπορεί να υποστηριχθεί ότι η εν λόγω επιβεβαιωτικές δοκιμές είναι περιττές σε εργαστήρια που έχουν τέλεια αντιστοιχία μεταξύ των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αντοχής APC και του παράγοντα V Leiden.

Το κομμάτι της πρόληψης ουσιαστικά δεν διαφέρει από το αντίστοιχο της μετάλλαξης για την προθρομβίνη, που αναλύεται παρακάτω(Yarijakis et al.,2011). Η γενετική συμβουλευτική και η διεπιστημονική προσέγγιση που περιλαμβάνει επίσκεψη σε αιματολόγο και αγγειοχειρουργό ή νευρολόγο για την φαρμακευτική αντιμετώπιση ή την αντιμετώπιση των συμβαμάτων είναι απαραίτητη.

2.2 Μετάλλαξη Προθρομβίνης G20210A

Γενετική και Επιδημιολογία

Το γονίδιο της προθρομβίνης έχει έκταση 21 kb και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 στη θέση 11p11 - Q12 . Αποτελείται από 14 εξώνια και 13 εσώνια , τα οποία αντιπροσωπεύουν το 90 τοις εκατό της αλληλουχίας. Μια έκθεση που δημοσιεύθηκε το 1996, εντόπισε μια αλλαγή βάσης (γουανίνη σε αδερίνη) στο νουκλεοτίδιο 20210 στη 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου της προθρομβίνης ως παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση. Ετερόζυγοι φορείς της μετάλλαξης έχουν 30 τοις εκατό υψηλότερα επίπεδα προθρομβίνης στο πλάσμα από φυσιολογικούς (Poort et al., 1996). Πολυμορφισμοί εκτός του G20210A έχουν περιγραφεί. Πρόκειται για το C20209, με αμφίβολο κίνδυνο για φλεβοθρόμβωση (Hooper et al.,2006), καθώς και το A19911G, που αφορά ιντρόνιο και φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα προθρομβίνης με αύξηση της αποδοτικότητας του ματίσματος κοντά στη θέση 20210.(Martinelli et al.,2006)

Μελέτες σύνδεσης που πραγματοποιήθηκαν σε 397 άτομα από 21 ισπανικές οικογένειες επιβεβαίωσαν ότι η G20210A αποτελεί ένα λειτουργικό πολυμορφισμό με αυξημένη ευαισθησία σε θρόμβωση (Soria et al.,2000). Ο μοριακός μηχανισμός με τον οποίο αυξάνει τα επίπεδα προθρομβίνης στο πλάσμα μπορεί να προκύψει από την τροποποίηση της αποδοτικότητας της διαδικασίας επεξεργασίας του mRNA ή/και του ρυθμού αποσύνθεσης mRNA της προθρομβίνης(Carter et al.,2002).

Υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στην γεωγραφική κατανομή της μετάλλαξης του γονιδίου της προθρομβίνης. Το ποσοστό του λευκού πληθυσμού που είναι ετερόζυγο για το αλληλόμορφο κυμαίνεται από 0,7% έως 6,5% , με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στην Ισπανία. Μια μελέτη με δεδομένα από 11 κέντρα στην Ευρώπη βρήκε ποσοστά της μετάλλαξης από 0,7 έως 4,0 τοις εκατό, με την εμφάνιση στη νότια Ευρώπη να είναι σχεδόν διπλάσια από τη βόρεια Ευρώπη (3,0 έναντι 1,7 τοις εκατό)(Rosendaal et al,1998),ενώ στον ελληνικό πληθυσμό κυμαίνεται στο 4,5% (Yarivakis et al.,2011). Η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης είναι εξαιρετικά σπάνια σε μη λευκό πληθυσμό.

Μελέτες μέτρησης της συχνότητας των αλληλομόρφων του γονιδίου της προθρομβίνης G20210A έδειξαν ότι υπάρχει μεταβλητότητα , που υποδηλώνει πιθανόν φαινόμενο ιδρυτή. Έχει προταθεί ότι η μετάλλαξη πιθανώς συνέβη μετά την ανάμειξη Αφρικανών και μη Αφρικανών καθώς και Καυκάσιων με Μογγολικής καταγωγής υποπληθυσμούς (Zivelin et al.,1998). Παρόμοια δεδομένα ,που υποδεικνύουν μια ενιαία γενετική προέλευση την ίδια χρονική περίοδο , έχουν βρεθεί σε μελέτες των ατόμων με τον παράγοντα V Leiden, η οποία εμφανίζεται στις ίδιες εθνικές ομάδες.

Η προθρομβίνη είναι πρωτεάση της σερίνης, εξαρτώμενη από τη βιταμίνη Κ και παραγόμενη στο ήπαρ. Η προθρομβίνη παίρνει μέρος στην τελική κοινή οδό της πήξης ως το υπόστρωμα για το ενζυμικό σύμπλοκο της προθρομβινάσης. Η ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού του συστήματος πήξης αρχίζει *in vivo* με την απελευθέρωση ιστικής θρομβοπλαστικής ως αποτέλεσμα ιστικού τραύματος. Η ιστική θρομβοπλαστική (σύμπλοκο ιστικού παράγοντα γλυκοζυλιωμένης μεμβρανικής πρωτεΐνης και αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων) ενεργοποιεί τον παράγοντα VII. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VII (VIIa) στη συνέχεια ενεργοποιεί από τη μία απ' ευθείας τον παράγοντα X, που με τη σειρά του μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη, και από την άλλη την ενδογενή οδό της πήξης ενεργοποιώντας τον παράγοντα IX. Η θρομβίνη μετατρέπει στη συνέχεια το ινωδογόνο σε ινική (Σχήμα 1). Ο χρόνος προθρομβίνης αποτελεί μέτρο όλων των παραγόντων του εξωγενούς συστήματος πήξης. Η ανεπάρκεια προθρομβίνης προκαλεί παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (PT) και χρόνο μερικής θρομβοπλαστικής (PTT) και μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγική διάθεση.

Κλινική εικόνα και Συσχέτιση με Αγγειοπάθειες του Κεντρικού Νευρικού συστήματος

Ετερόζυγοι φορείς της μετάλλαξης G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης έχουν αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής και εγκεφαλικής φλεβικής θρόμβωσης. (Dahlbäck, 2008)

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες στη βιβλιογραφία για την αξιολόγηση του βαθμού του κινδύνου θρόμβωσης σε αυτούς με ομόζυγωτία για τη μετάλλαξη G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης, αλλά είναι αναμφίβολα σημαντικά υψηλότερος από ότι σε ετεροζυγώτες. Η σχέση μεταξύ της μετάλλαξης προθρομβίνης G20210A και του κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου έχει αξιολογηθεί σε δύο μεγάλες πληθυσμιακές προοπτικές μελέτες στη Physicians' Health Study και την Cardiovascular Health Study, χωρίς να αναδεχθεί σημαντική συσχέτιση (Πίνακας 1) (Ridker et al., 1999); (Smiles et al., 2002). Από τις αναδρομικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί, μια σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μόνο σε δύο, ενώ η πλειοψηφία τους δεν αποδεικνύει ότι υπάρχει σχέση (Hankey et al., 2001). Ωστόσο, μια μεγαλύτερη μετα-ανάλυση 19 ασθενών-μαρτύρων έδειξαν μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Casas et al., 2004). Η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης είναι ένας παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση ιδιαίτερα παρουσία λήψης από του στόματος αντισυλληπτικά, παρομοίως με δεδομένα που λαμβάνονται για άλλες γενετικές προθρομβωτικές παθήσεις.

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της μετάλλαξης του γονιδίου της προθρομβίνης G20210A σε γενωμικό DNA. Επιπλέον μέθοδοι είναι διαθέσιμες για την ταυτόχρονη ανίχνευση τόσο της μετάλλαξης G20210A όσο και του παράγοντα V Leiden στην ίδια αντίδραση. Αυτό επιτυγχάνεται με multiple PCR amplification της εμπλεκόμενης περιοχής και των δύο γονιδίων χρησιμοποιώντας ολικό αίμα ως πηγή του DNA, ακολουθούμενη από συνδυασμένη πέψη περιορισμού και ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα αгарόζης. Αυτή η μέθοδος έχει απλοποιηθεί περαιτέρω με duplex PCR- ειδικά για την μετάλλαξη η οποία χρησιμοποιεί μία σχετικά φθηνή περιοριστική ενδονουκλεάση. Μεμονωμένες αναλύσεις PCR για τις δύο μεταλλάξεις χρησιμοποιούνται πιο ευρέως σήμερα.

Οι συγκεντρώσεις προθρομβίνης στο πλάσμα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση της μετάλλαξης του γονιδίου της προθρομβίνης. Μολονότι 87 τοις εκατό των ασθενών με τη μετάλλαξη έχουν τιμές για προθρομβίνης πλάσματος στο ανώτερο τεταρτημόριο, η παρουσία σημαντικής επικάλυψης εμποδίζει τη χρήση αυτής της.

Σε πληθυσμούς με υψηλό επιπολασμό για αυτή τη μετάλλαξη όπως και για τον παράγοντα Leiden, η γενετική συμβουλευτική και οι μοριακές εξετάσεις σε άτομα υψηλού κινδύνου μπορεί να αυξήσουν σημαντικά την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου (Yarivakis et al., 2011). Οι φορείς πρέπει να παραπέμπονται σε αιματολόγο για έναρξη ή ρύθμιση αντιπηκτικής αγωγής. Πρέπει επίσης να ενημερώνονται και συγκεκριμένοι συγγενείς τους. Οι γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων και να συμβουλευονται αιματολόγο σε περίπτωση εγκυμοσύνης. Αν και η χρήση θρομβοπροφύλαξης είναι αμφίβολη, ωστόσο συνίσταται για κάποιο χρονικό διάστημα, ακόμη και για τους ασυμπτωματικούς κοντινούς συγγενείς.

Η πρόληψη της ιδιοπαθούς και αυτόματης θρόμβωσης είναι υψίστης σημασίας γιατί μπορεί να αποτελέσει μία κατάσταση εξαιρετικά απειλητική για τη ζωή. Ο γενετιστής καλείται να επιτελέσει σπουδαίο ρόλο στην πρόληψη, εφόσον κατά τον έλεγχο ρουτίνας της οικογένειας αναγνωρίσει τους πιθανούς κινδύνους που υπάρχουν και να κατευθύνει τον περαιτέρω έλεγχο. Προ του οποιοδήποτε ελέγχου, γενετική συμβουλευτική μειώνει το άγχος και τη πιθανή σύγχυση που μπορεί να υπάρχει στα μέλη της οικογένειας που είναι να ελεγχθεί σχετικά με τη πάθηση.

2.3 Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C

Επιδημιολογία και Γενετική

Είναι μια σπάνια κληρονομική κατάσταση, η οποία εκτιμάται πως εμφανίζεται σε ποσοστό 0,2-0,5 % του γενικού πληθυσμού και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1981. Η συχνότητα κλινικά σημαντικής ανεπάρκειας πρωτεΐνης C υπολογίζεται σε 1 στα 20 000 γεννήσεις. Ωστόσο, πολλά προσβεβλημένα άτομα παραμένουν ασυμπτωματικά σε όλη τη ζωή τους. Ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C είναι παρούσα σε περίπου 2-5 % των ασθενών που παρουσιάζουν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (Boekholdt and Kramer, 2007)

Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα. Το γονίδιο *PROC* είναι υπεύθυνο για την παραγωγή πρωτεΐνης C και βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 2. Σχεδόν 200 παθογόνες μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου έχουν περιγραφεί. Η πλειονότητα των ανθρώπων με ανεπάρκεια πρωτεΐνης C είναι ετερόζυγώτες με επίπεδα φυσιολογικής πρωτεΐνης C της τάξης του 50 % .(Retisma,1997)

Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι των μεταλλάξεων που οδηγούν σε ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C :

- Τύπος I : Ποσοτική ελάττωση της πρωτεΐνης C (χαμηλή παραγωγή ή μικρή ημίσεια ζωή)
Μια σειρά από αιτιολογικές γενετικές μεταλλάξεις εντός των ενισχυτών, των θέσεων ματίσματος, καθώς και της κωδικοποιούσας αλληλουχίας του γονιδίου της πρωτεΐνης C έχουν αναφερθεί. Υπάρχει σημαντική φαινοτυπική διακύμανση μεταξύ οικογενειών με ετερόζυγη ανεπάρκεια τύπου I. Μερικές οικογένειες παρουσιάζουν σοβαρή θρομβωτική τάση, ενώ άλλες παραμένουν ασυμπτωματικές. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η μεταβλητότητα παρατηρείται ακόμη και μεταξύ διαφορετικών οικογενειών με την ίδια μετάλλαξη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ίδια η μετάλλαξη δεν εξηγεί πλήρως τη φαινοτυπική διακύμανση. Η παρουσία μίας δεύτερης θρομβοφιλικής μετάλλαξης π.χ. του παράγοντα V Leiden έχει συσχετιστεί με πιο σοβαρό φαινότυπο.(Reitsma et al.1995)
- Τύπος II: Ποιοτικά ελαττώματα , τα οποία καθιστούν δυσχερή την αλληλεπίδραση με άλλα μόρια όπως θρομβομοντουλίνη, φωσφολιπίδια, παράγοντες V / VIII. Ένας αριθμός σημειακών μεταλλάξεων εντός του γονιδίου πρωτεΐνης C έχει περιγραφεί για τη διαταραχή αυτή.(Retisma et al..1995)

Οι περισσότερες μεταλλάξεις είναι τύπου I. Πριν από το 1999 , μόνο δεκαέξι περιπτώσεις ομόζυγης ανεπάρκειας πρωτεΐνης C είχαν περιγραφεί, οι οποίες είχαν εκδηλωθεί με εμφάνιση κεραυνοβόλου πορφύρας στο νεογέννητο με τη συγκεκριμένη ανεπάρκεια.

Η πρωτεΐνη C είναι μια K - εξαρτώμενη πρωτεΐνη, που συντίθεται στα ηπατοκύτταρα και κυκλοφορεί σε χαμηλή συγκέντρωση στο πλάσμα σε ανενεργή μορφή. Ενεργοποιείται μετά το σχηματισμό συμπλόκου της με θρομβίνη στον ενδοθηλιακό υποδοχέα της θρομβομοντουλίνης. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC), υποβοηθούμενη από πρωτεΐνες συμπαράγοντες (πρωτεΐνη S και παράγοντας V) και λιπίδια αναστέλλει το σχηματισμό θρόμβων με πρωτεολυτική αποδόμηση των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης V και VIII. Κληρονομική ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C οδηγεί σε απώλεια της φυσιολογικής διάσπασης των παραγόντων Va και VIIIa και ως αποτέλεσμα σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων.

Κλινική εικόνα και Συσχέτιση με Αγγειοπάθειες του Κεντρικού Νευρικού συστήματος

Ο κλινικός φαινότυπος των ετεροζυγωτών, μπορεί να κυμαίνεται από ασυμπτωματική εικόνα έως επαναλαμβανόμενες θρομβώσεις με αποτέλεσμα τη σοβαρή φλεβική ανεπάρκεια. Άτομα με σοβαρή ανεπάρκεια πρωτεΐνης C εμφανίζουν συνήθως υποτροπιάζοντα επεισόδια κεραυνοβόλου πορφύρας ιδιαίτερα ύστερα από λοίμωξη ή τραύμα. Μια καθυστερημένη παρουσία συμπτωμάτων μπορεί να παρατηρηθεί σε εφήβους και ενήλικες με μετρίως σοβαρή ανεπάρκεια πρωτεΐνης C. Η κλινική πορεία μπορεί να περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις (DVT), πνευμονική εμβολή (PE), παρουσία παρεγχυματικών θρόμβων και αυξημένη τάση για διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC).

Επίσης, η πρωτεΐνη C έχει σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής (6 ώρες) σε σύγκριση με άλλες K-εξαρτώμενες βιταμίνες και συνεπώς εξαντλείται ταχέως με την έναρξη της βαρφαρίνης. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C είναι σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν νέκρωση του δέρματος ύστερα από λήψη βαρφαρίνης .

Ένας περιορισμένος αριθμός μελετών έχουν διερευνήσει τα επίπεδα πρωτεΐνης C σε σχέση με το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Από μικρές μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχει συνδεθεί η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Kohler et al.,1991), ωστόσο μεγαλύτερες μελέτες ασθενών-μαρτύρων, όπως και η μελέτη ARIC (πίνακας 1), δεν αναδεικνύουν σημαντική συσχέτιση (Hankey et al.,2001). Άλλες μελέτες για την ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο περιλάμβαναν παιδιά. Ενδεκτικά, μία προοπτική μελέτη μεταξύ 301 παιδιών με ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και με πρώτο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο έδειξε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο υποτροπής του ισχαιμικού

εγκεφαλικού επεισοδίου (Strater et al, 2002). Μια μετα-ανάλυση 11 μελετών ασθενών-μαρτύρων ανέφερε επίσης μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας σε πρωτεΐνη C και πρώτου αρτηριακού ισχαιμικού ΑΕΕ σε παιδιά (Haywood et al., 2005).

Διάγνωση και Πρόληψη

Μία ποικιλία ανοσολογικών και λειτουργικών εξετάσεων για την μέτρηση της πρωτεΐνης C είναι διαθέσιμη. Ανοσολογικές μέθοδοι για τη μέτρηση της C αντιγόνου πρωτεΐνης περιλαμβάνουν ανιχνεύσεις ενζυματικής ανοσοπροσρόφησης (ELISA) , ραδιοανοσοδοκιμασίες (RIAs) , και electroimmunoassays . Λειτουργικές δοκιμασίες πρωτεΐνης C κάνουν χρήση του δηλητηρίου φιδιού Copperhead (Agkistrodon contortrix) . (Michiels and Hamulyak, 1998)

Ωστόσο , λόγω του εύρους των φυσιολογικών τιμών, η διάγνωση των ετερόζυγων ατόμων με ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C μπορεί να είναι δύσκολη . Οι ασθενείς με επίπεδα κάτω από το 50 % είναι πιθανό να έχουν μια πραγματική κληρονομική ανεπάρκεια , ενώ επίπεδα μεταξύ 55 % και 65% μπορεί να αντανakλούν σε ετερόζυγο ανεπάρκεια ή το χαμηλό τέλος της κανονικής κατανομής (Miletich et al. 1987) .

Τέλος , υπάρχει ένας αριθμός επίκτητων αιτιών, όπως οξεία θρόμβωση και θεραπεία με βαρφαρίνη, που οδηγούν σε ανεπάρκεια πρωτεΐνης C. Στο μέτρο του δυνατού, οι εργαστηριακές δοκιμές πρέπει να πραγματοποιούνται σε απουσία τέτοιων αιτίων για να προσδιορίζεται εάν η ανεπάρκεια οφείλεται σε γενετικό ελάττωμα και όχι σε μια επίκτητη αιτία.

Όπως προαναφέρθηκε , ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων με ανεπάρκεια σε πρωτεΐνη C παραμένουν ασυμπτωματικοί σε όλη τη ζωή τους και δεν απαιτείται ειδική θεραπεία . Ωστόσο, η θρομβοπροφύλαξη με χρήση ηπαρίνης μπορεί να θεωρηθεί απαραίτητη σε αυτά τα άτομα, ιδίως αν υπάρχει ισχυρό οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης ή καταστάσεις που συνδέονται με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης, όπως η εγκυμοσύνη και η περίοδος μετά τον τοκετό, η χειρουργική επέμβαση και το τραύμα.

2.4 Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S

Επιδημιολογία και Γενετική

Ηπια ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, εκτιμάται ότι θα συμβεί σε περίπου 1 σε 500 άτομα. Σοβαρή ανεπάρκεια πρωτεΐνης S είναι σπάνια . Ωστόσο , η ακριβής συχνότητα της είναι άγνωστη .

Η ανεπάρκεια πρωτεΐνης S κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα και προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο PROS1, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη S. Το γονίδιο PROS1 βρίσκεται στο μακρύ (q) βραχίονα του χρωμοσώματος 3 στην θέση 11.2 . Ακριβέστερα, το γονίδιο PROS1 βρίσκεται από το ζεύγος βάσεων 93.873.036 έως 93.974.089 στο χρωμόσωμα 3. Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 220 μεταλλάξεις στο γονίδιο PROS1. Οι περισσότερες από αυτές τις μεταλλάξεις αλλάζουν το πλαίσιο ανάγνωσης, διαταράσσοντας την ικανότητά της πρωτεΐνης να δρα ως συμπαράγοντας. Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις κατηγορίες με βάση τη μετάλλαξη στο γονίδιο PROS1 .Υπάρχουν τρεις τύποι κληρονομικής ανεπάρκειας πρωτεΐνης S :

- Τύπος I - μειωμένη δραστηριότητα της πρωτεΐνης S : μειωμένη ολική πρωτεΐνη S (τόσο δεσμευμένη, όσο και ελεύθερη πρωτεΐνη S) (ποσοτική ελάττωση)
- Τύπος II - μειωμένη δραστηριότητα της πρωτεΐνης S: φυσιολογικά επίπεδα ελεύθερης πρωτεΐνης και φυσιολογικά επίπεδα ολικής πρωτεΐνης S (ποιοτική διαταραχή)
- Τύπος III - μειωμένη δραστηριότητα της πρωτεΐνης S : μειωμένα επίπεδα ελεύθερης πρωτεΐνης S και S φυσιολογικά επίπεδα ολικής πρωτεΐνης (ποσοτική ελάττωση)

. (Brouwer et al. 2005)

Παθοφυσιολογία

Η πρωτεΐνη S, μία εξαρτώμενη από βιταμίνη K πρωτεΐνη, δρα ως μη ενζυματικός συμπαράγοντας της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C για την πρωτεολυτική αποικοδόμηση του παράγοντα Va και τον παράγοντα VIIIa . Μειωμένα επίπεδα ή εξασθενημένη λειτουργία της πρωτεΐνης S οδηγεί σε μειωμένη αποικοδόμηση του παράγοντα Va και του παράγοντα VIIIa και σε μια αυξημένη τάση για θρόμβωση .Η πρωτεΐνη S κυκλοφορεί στο πλάσμα σε δύο μορφές: περίπου 60 τοις εκατό είναι προσδεσμένη στον παράγοντα του συμπληρώματος C4b β, ενώ το υπόλοιπο 40 τοις εκατό είναι ελεύθερη. Μόνο η ελεύθερη πρωτεΐνη S μπορεί να λειτουργήσει ως συμπαράγοντας της πρωτεΐνης C. (Rezende et al.,2004)

Κλινική εικόνα και Συσχέτιση με Αγγειοπάθειες του Κεντρικού Νευρικού συστήματος

Συμπτώματα της ανεπάρκειας πρωτεΐνης S σχετίζονται με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή. Οίδημα των κάτω άκρων και δυσφορία είναι τα συνήθη συμπτώματα. Περιστασιακά, ερυθρότητα ή αποχρωματισμός είναι επίσης παρόντα, με ή χωρίς σχετιζόμενη κυτταρίτιδα. Μερικές γυναίκες μπορεί να έχουν απώλεια του εμβρύου, καθώς μόνο τους εκδήλωση μιας θρομβοφιλική διαταραχή (π.χ., η ανεπάρκεια πρωτεΐνης S). Ένα οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης είναι ένα σημαντικό εύρημα, που υποδηλώνει κληρονομική θρομβοφιλία. Θρόμβωση σε νεαρή ηλικία (π.χ., συνήθως <55 ετών) ή υποτροπιάζουσα θρόμβωση είναι επίσης συχνά ενδεικτική της κληρονομικής θρομβοφιλικής κατάστασης.

Η σχέση μεταξύ της ανεπάρκειας πρωτεΐνης S και κινδύνου ισχαιμίου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ενήλικες έχει ελάχιστα ερευνηθεί συστηματικά (Πίνακας 1). Οι δημοσιεύσεις που έχουν γίνει περιλαμβάνουν μικρές μελέτες, μεμονωμένες περιπτώσεις ή σειρά ασθενών χωρίς συγκρίσεις με υγιή πληθυσμό. Προοπτικές μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί ακόμη. Μία σχετικά μεγάλη μελέτη πασχόντων μαρτύρων δεν εμφάνισε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας πρωτεΐνης S και του κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (Hankey et al., 2001). Σε μετα-ανάλυσή εννέα μελετών ασθενών-μαρτύρων, οι Haywood et al. δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση σε ούτε σε παιδιά.

Διάγνωση και Πρόληψη

Η διάγνωση γίνεται με χρήση εργαστηριακών δοκιμών για το S αντιγόνο πρωτεΐνης και με τη χρήση άλλων δοκιμασιών για την δραστικότητα λειτουργικής πρωτεΐνης S (με βάση προσδιορισμούς πήξης). (Marlar et al., 2011)

Εργαστήρια μπορούν να μετρήσουν την πρωτεΐνη S ως συνολικό αντιγόνο δηλαδή συνδεόμενη με C4BP ή άλλες ελεύθερες πρωτεΐνες. Η ελεύθερη μορφή της πρωτεΐνης S έχει λειτουργική δραστικότητα και οι ερευνητές έχουν αναπτύξει δοκιμασίες ειδικά για το S αντιγόνο ως ελεύθερη πρωτεΐνη. Τόσο ελεύθερη όσο και συνολική πρωτεΐνη S μετρώνται με μεθόδους ELISA στο εργαστήριο.

Δοκιμασίες για τη λειτουργική πρωτεΐνη S είναι έμμεσες και βασίζονται στην παράταση της πήξης του αίματος από την παραγωγή APC και τη λειτουργία του στη δοκιμασία. Αυτές οι λειτουργικές δοκιμές είναι δύσκολο να εκτελεστούν. Το πιο σημαντικό είναι ότι ψευδώς χαμηλή

λειτουργική πρωτεΐνη S μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με παράγοντα V Leiden, το οποίο είναι μια άλλη κοινή αιτία κληρονομικής θρομβοφιλίας που παρεμβαίνει στη λειτουργία της πρωτεΐνης C.

Η θεραπευτική διαχείριση της ανεπάρκειας πρωτεΐνης S λαμβάνει χώρα στην περίπτωση της οξείας φλεβικής θρομβοεμβολής ή σε ασθενείς με ασυμπτωματική κατάσταση φορέας χωρίς θρομβωτικό επεισόδιο. Μετά από μια οξεία θρόμβωση μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία ηπαρίνης και στη συνέχεια μετάβαση σε βαρφαρίνη ως αντιπηκτική αγωγή βάσει πρωτοκόλλων.

Το ερώτημα εάν πρέπει να συνεχιστεί δια βίου βαρφαρίνη σε ασθενείς με ανεπάρκεια πρωτεΐνης S μετά την πρώτη θρομβωτική εκδήλωση τους είναι αμφιλεγόμενο. Εάν η πρώτη θρομβωτική εκδήλωση ήταν απειλητική για τη ζωή ή έχουν εμφανιστεί σε πολλαπλές ή ασυνήθεις θέσεις (π.χ. εγκεφαλικές φλέβες , μεσεντερικοί φλέβες), οι περισσότεροι ειδικοί συνιστούν τη δια βίου θεραπεία αρχικά. Αν η θρόμβωση δεν πληροί κριτήρια απειλητικής για τη ζωή κατάστασης, κάποιοι ειδικοί υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς αυτοί μπορεί να έχουν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής και αξίζουν μια δοκιμή χωρίς βαρφαρίνη μετά από 9 μήνες.

Σε ασθενείς οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί φορείς της ανεπάρκειας πρωτεΐνης S, ο στόχος της θεραπείας είναι η πρόληψη της πρώτης θρόμβωσης. Σε τέτοιους ασθενείς, αποφεύγονται φάρμακα που προδιαθέτουν σε θρόμβωση , συμπεριλαμβανομένων των από του στόματος αντισυλληπτικών. Σε αυτούς τους ασθενείς, σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης ή ορθοπεδικά τραυματισμού, η προφύλαξη με ηπαρίνη είναι υποχρεωτική .(Bauer, 2001)

Στην εγκυμοσύνη, οι ειδικοί συστήνουν προφυλακτική θεραπεία με ηπαρίνη. Κίνδυνοι αιμορραγίας του ασθενούς πρέπει να αξιολογούνται σε ατομική βάση για οποιαδήποτε από αυτές τις προφυλακτικές συστάσεις και δεν υπάρχει ενιαία συνταγή που να ταιριάζει σε όλες τις περιπτώσεις .

Διαιτητικές συστάσεις που αφορούν ασθενείς με ανεπάρκεια πρωτεΐνης S που βρίσκονται σε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη περιλαμβάνουν αποφυγή τροφών που είναι πλούσιες σε βιταμίνες τροφές Κ. Επίσης, όσοι βρίσκονται σε αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγουν την έντονη δραστηριότητα και τα αθλήματα επαφής.

Table 1 Published meta-analyses and prospective studies (cohort studies or nested case-control studies) on the relation between hereditary coagulation disorders and ischaemic stroke

Population	Coagulation factor	Author (reference)	Year	Outcome*	Studies [†]	Cases	Controls	(Pooled) OR (95% CI)
Children	Protein C	Haywood <i>et al.</i> (14)	2005	F	11	470	1081	6.49 (2.96–14.27)
		Strater <i>et al.</i> (13)	2002	R	NA [‡]	20	301	3.50 (1.1–10.9)
	Protein S	Haywood <i>et al.</i> (14)	2005	F	9	428	944	1.14 (0.34–3.80)
		Strater <i>et al.</i> (13)	2002	R	NA [‡]	20	301	2.9 (0.8–11.3)
	Antithrombin	Haywood <i>et al.</i> (14)	2005	F	8	435	952	1.02 (0.28–3.67)
	FV Leiden	Juul <i>et al.</i> (20)	2002	F	7	369	1100	4.79 (3.26–7.03)[§]
		Haywood <i>et al.</i> (14)	2005	F	9	629	2004	1.22 (0.80–1.87)
Adults	PT G20210	Haywood <i>et al.</i> (14)	2005	F	7	550	1902	1.1 (0.51–2.34)
	Protein C	Folsom <i>et al.</i> (11)	1999	F	NA [‡]	191	14522	0.99 (0.9–1.2) [‡]
	Protein S	No meta-analyses or prospective studies						
	Antithrombin	Folsom <i>et al.</i> (11)	1999	F	NA [‡]	191	14522	1.07 (0.9–1.2) [‡]
		Juul <i>et al.</i> (20)	2002	F	9	1422	9441	1.00 (0.75–1.34)
	FV Leiden	Casas <i>et al.</i> (21)	2004	F	26	4588	13798	1.33 (1.12–1.58)[§]
		Kim and Becker (19)	2003	F	15	3039	12200	1.27 (0.86–1.87)
		Cushman <i>et al.</i> (23)	1998	F	NA [‡]	149	482	0.77 (0.35–1.7)
		Ridker <i>et al.</i> (22)	1995	F	NA [‡]	209	704	1.0 (0.4–2.2)
		Juul <i>et al.</i> (20)	2002	F	NA [‡]	410	8835	0.68 (0.45–1.04)
	PT G20210	Kim and Becker (19)	2003	F	10	1625	5050	1.3 (0.91–1.87)
		Casas <i>et al.</i> (21)	2004	F	19	3028	7131	1.44 (1.11–1.86)
		Ridker <i>et al.</i> (26)	1999	F	NA [‡]	259	1774	1.1 (0.5–2.4)
		Smiles <i>et al.</i> (27)	2002	F	NA [‡]	182	453	1.40 (0.51–3.86)

*Outcome; F, first-ever stroke; R, recurrent stroke. [†]Number of studies included in meta-analysis. [‡]Prospective study. [§]All studies also included in meta-analysis of Haywood and colleagues, except for one study performed among neonates, showing a significant association between the FVL mutation and ischaemic stroke (OR 3.95, 95% CI 1.72–9.0). ^{||}OR per SD increase. [¶]Significant interstudy heterogeneity, OR after exclusion of responsible study 1.18 (0.98–1.42). CI, confidence interval; OR, odds ratio. Bold indicates statistically significant associations.

Πίνακας 1 Πηγή Lonneke M. L. de Lau, Frank W. G. Leebeek, Moniek P. M. de Maat, Peter J. Koudstaal and Diederik W. J. Dippel. A review of hereditary and acquired coagulation disorders in the aetiology of ischaemic stroke, World Stroke Organization International Journal of Stroke Vol 5, October 2010, 385–394

2.5 Έλλειψη Αντιθρομβίνης III(AT)

Γενετική και Επιδημιολογία

Η αντιθρομβίνη είναι μία άλφα 2 σφαιρίνη που αποτελείται από 432 αμινοξέα. Συντίθεται στο ήπαρ ως πρόδρομος 464 αμινοξέων από την οποία διασπάται ένα πεπτίδιο 32 αμινοξέων. Το πεπτίδιο διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη μετατόπιση της πρωτεΐνης στο ενδοπλασματικό δίκτυο, όπου η μετα-μεταφραστική επεξεργασία πραγματοποιείται (Fitches *et al.*, 1998). Το γονίδιο για την AT έχει εντοπιστεί στον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 1 και περιέχει επτά εξόνια και έξι ιντρόνια.

Κληρονομική AT ανεπάρκεια ήταν η πρώτη διαπιστωμένη αιτία της κληρονομικής θρομβοφιλίας (Egeberg, 1965). Συνήθως κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατή τρόπο, με ποικίλη κλινική διεισδυτικότητα, επηρεάζοντας και τα δύο φύλα εξίσου. Περισσότερες από 127 διαφορετικές μεταλλάξεις του AT έχουν ταυτοποιηθεί, οι οποίες εμφανίζονται κυρίως σε

ετερόζυγη κατάσταση (Bayston and Lane, 2007). Ομόζυγος τύπος I AT ανεπάρκεια δεν έχει περιγραφεί σε ανθρώπους, γεγονός που υποδηλώνει ότι είναι ασύμβατη με τη ζωή. Ομοζυγωτία είναι θανατηφόρος στα ποντίκια, γεγονός συμβατό με την παρατήρηση αυτή (Dahlbäck, 2008).

Δύο μεγάλες μορφές κληρονομικής AT ανεπάρκεια έχουν εντοπιστεί .

- Τύπος I - Η ανεπάρκεια τύπου I προκύπτει από τη μειωμένη σύνθεση βιολογικά φυσιολογικών μορίων αναστολέα πρωτεάσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις , η αντιγονική και λειτουργική δραστηριότητα της AT στο αίμα μειώνονται. Η τιμή της μειώνεται κατά περίπου 50 τοις εκατό στην ετεροζυγωτία .

Η μοριακή βάση για τη διαταραχή αυτή είναι είτε η απώλεια ενός σημαντικού τμήματος του γονιδίου AT ή, συνηθέστερα , μικρές ελλείψεις / προσθήκες (λιγότερο από 22 ζεύγη βάσεων) ή αντικαταστάσεις μίας βάσης. Οι περισσότερες μεταλλάξεις παρεμβαίνουν στη σύνθεση της πρωτεΐνης. Μία μετάλλαξη έχει αναφερθεί ότι μειώνει την μετάμεταφραστική επεξεργασία και οφείλεται σε μια υποκατάσταση αμινοξέος στην υδρόφοβη περιοχή του πεπτιδίου σήματος AT .

- Τύπος II – Η πρωτεΐνη παράγεται με ένα διακριτό μοριακό ελάττωμα . Στο πλάσμα η λειτουργική δράση της μειώνεται σημαντικά , ενώ η ανοσολογική δραστηριότητα είναι κανονική .

Χρησιμοποιώντας μόνο μια ανοσολογική δοκιμή για τη μέτρηση των επιπέδων των επιπέδων AT πλάσμα, οι αρχικές εκτιμήσεις για την συχνότητα της ανεπάρκειας της AT στο γενικό πληθυσμό ήταν ένα στα 2000 έως 5000. Ωστόσο, οι μελέτες που χρησιμοποιούν λειτουργικές δοκιμασίες που μετρούν AT- συμπαράγοντα ηπαρίνης έχουν βρει ότι ο επιπολασμός της ανεπάρκειας AT στο γενικό πληθυσμό μπορεί να ανέρχεται σε 1 στους 500 (Tait et al., 1995). Η πλειονότητα των ατόμων με ανεπάρκεια που προσδιορίζονται σε αυτές τις μελέτες, δεν έχει ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης και είχε ένα ελάττωμα τύπου II με μεταλλάξεις στη θέση δέσμευσης ηπαρίνης .

Παθοφυσιολογία

Η αντιθρομβίνη (AT, παλαιότερα ονομαζόταν AT III , επίσης γνωστή ως συμπαράγοντας ηπαρίνης I) , ένα φυσικό αντιπηκτικό , είναι μια βιταμίνη K- ανεξάρτητη γλυκοπρωτεΐνη, η οποία είναι μια σημαντικός αναστολέας της θρομβίνης και άλλων πρωτεασών σερίνης, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων Xa και IX (Khor and Cott, 2010) . Αύξηση της

ανασταλτικής δράσης της από την ηπαρίνη αποτελεί τη βάση για την κλινική χρήση της ηπαρίνης.

Η αργή αδρανοποίηση της από τη θρομβίνη, απουσία ηπαρίνης, η οποία ονομάζεται προοδευτική δραστικότητα αντιθρομβίνης. Υπό την παρουσία ηπαρίνης, η θρομβίνη ή παράγοντα Χα αδρανοποιείται γρήγορα από ΑΤ. Αυτό αναφέρεται ως η δραστικότητα συμπαράγοντα ηπαρίνης της ΑΤ .

Η ΑΤ έχει δύο δραστικές λειτουργικές θέσεις: το δραστικό κέντρο, Arg393 - Ser394 και τη θέση δέσμευσης ηπαρίνης που βρίσκεται κοντά στο αμινοτελικό άκρο του μορίου. Η θρομβίνη διασπά τη δραστική θέση ακολουθούμενη από το σχηματισμό ενός ανενεργού σύμπλοκο το οποίο καθαίρεται ταχέως από την κυκλοφορία. Η πρόσδεση της ηπαρίνης στη θέση δέσμευσης της προάγει μια στερεοτακτική αλλαγή που επιταχύνει τη διαδικασία απενεργοποίησης της θρομβίνης κατά 4000 φορές.

Κλινική εικόνα και Συσχέτιση με Αγγειοπάθειες του Κεντρικού Νευρικού συστήματος

Περίπου το 60 τοις εκατό των ατόμων με ανεπάρκεια ΑΤ εκδηλώνουν υποτροπιάζουσα θρομβωτικά επεισόδια . Θρομβωτικά επεισόδια αρχίζουν να εμφανίζονται με κάποια συχνότητα μετά την εφηβεία , με μια κορυφή μεταξύ 15 και 35 ετών.

Ο προσδιορισμός του ΑΤ-συμπαράγοντα ηπαρίνης θα ανιχνεύσει όλους τους αναγνωρισμένους υποτύπους της οικογενούς ΑΤ ανεπάρκειας και είναι ως εκ τούτου, η καλύτερη εργαστηριακή εξέταση για τη διαταραχή αυτή . Ανοσοπροσδιορισμός σε συνδυασμό με την δοκιμασία ΑΤ- συμπαράγοντα ηπαρίνης θα επιτρέψει τη διάκριση μεταξύ του τύπου I (μειωμένη σύνθεση) και τύπου II (μειωμένη λειτουργία) .

Δεν υπάρχει καμία ουσιαστική απόδειξη που να συνδέει την ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης με τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου εγκεφαλικού επεισοδίου (Πίνακας 1). Μια μεγάλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων και μια προοπτική μελέτη (Folsom et al., 1999) απέτυχαν να αποδείξουν συσχέτιση. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν επίσης αρνητικές. Μια μετανάλυση που περιλάμβανε οκτώ μελέτες ασθενών-μαρτύρων δεν έδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας αντιθρομβίνης κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε παιδιά (Haywood et al., 2005)

Εσφαλμένες διαγνώσεις μπορεί να γίνουν λόγω της επιρροής της από συνυπάρχοντα νοσήματα ή πιθανή χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας. Η δοκιμασία AT- συμπαράγοντα ηπαρίνης πρέπει να πραγματοποιείται , όταν ο ασθενής είναι εκτός ηπαρίνης , διότι η ηπαρίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα κατά περίπου 30 τοις εκατό.

Μια ποικιλία από παθοφυσιολογικές συνθήκες μειώνουν τη συγκέντρωση της AT στο αίμα, όπως επιταχυνόμενη κατανάλωση (π.χ. DIC) , μειωμένη σύνθεση (π.χ. νόσος του ήπατος), αυξημένες απώλειες(π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο) , ορισμένα φάρμακα (π.χ. L - ασπαραγινάση). Μερικοί ασθενείς με ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης είναι ανθεκτικοί σε χορήγηση ηπαρίνης και απαιτούν μεγάλες δόσεις . Αυτό οφείλεται εν μέρει στη δράση της ηπαρίνης. Συμπυκνωμένη αντιθρομβίνη (Thrombate III ®) έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ανεπάρκεια AT και οξεία φλεβική θρόμβωση (Menache et al.1990) . Η χρήση αυτού του συμπυκνώματος συνιστάται σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν ασυνήθιστα σοβαρή θρόμβωση , εκδηλώνουν υποτροπιάζουσα θρόμβωση παρά την επαρκή αντιπηκτική αγωγή , ή έχετε δυσκολία στην επίτευξη επαρκούς αντιπηκτικού αποτελέσματος.

2.6 Πρωτεΐνη Z

Η πρωτεΐνη Z είναι μια βιταμίνη-K εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη, η οποία λειτουργεί ως συμπαράγοντας στην αναστολή του ενεργοποιημένου παράγοντα πήξης X (Xa) από μία Z-εξαρτώμενη πρωτεΐνη αναστολέα πρωτεάσης (Vasse,2008) .Παθοφυσιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η πρωτεΐνη Z μπορεί να ασκήσει αντιπηκτική δράση (Van Goor et al.,2008) . Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών ασθενών-μαρτύρων δεν υποστηρίζουν την θεωρία σύνδεσης μεταξύ των επιπέδων πρωτεΐνης Z και φλεβικής θρόμβωσης (Vasse,2008). Μια σειρά από μελέτες ασθενών-μαρτύρων που εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της πρωτεΐνης Z και εγκεφαλικού επεισοδίου, με αρκετά αντιφατικά ευρήματα. Σε ορισμένες μελέτες, χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης Z συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Vasse et al,2001), ενώ άλλες ομάδες βρήκαν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου με αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης Z (Staton et al.,2005) , ή ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση (Loraciuk et al.,2001) . Στη μεγάλη προοπτική ARIC μελέτη , δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της πρωτεΐνης Z και εγκεφαλικού επεισοδίου. Δύο πολυμορφισμοί (G79A και G103A) του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Z έχουν αξιολογηθεί σε σχέση με την εμφάνιση αρτηριακού

εγκεφαλικού επεισοδίου σε μερικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν σημαντικά. (Santacroce et al.,2004)

2.7 Διαταραχές του ινώδους-Ινωδόλυση

Το Ινωδογόνο, η κεντρική πρωτεΐνη στον καταρράκτη της πήξης, είναι μία διαλυτή πρωτεΐνη οξείας φάσης η οποία μετατρέπεται σε αδιάλυτο ινώδες από τη θρομβίνη. Το ινώδες ακολούθως συνδέεται με τον παράγοντα πήξης XIIIa για το σχηματισμό σχηματισμό θρόμβων στο αίμα. Τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου έχουν σταθερά συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε προοπτικές μελέτες. Μία μεγάλη μετα-ανάλυση των δεδομένων από 31 με προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες επιβεβαίωσαν τη σημαντική συσχέτιση μεταξύ ινωδογόνου του πλάσματος και αρτηριακού ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Danesh et al.,2005). Ωστόσο, εξακολουθεί να είναι ασαφές εάν η αύξηση του ινωδογόνου του πλάσματος συμβάλλει άμεσα στην εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή μάλλον αντικατοπτρίζει τη γενική φλεγμονή ή τη σοβαρότητα της αθηροσκλήρωσης, με αποτέλεσμα την αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών. Για την περαιτέρω αξιολόγηση, μελέτες γενετικών παραλλαγών ως δείκτες για τα επίπεδα του ινωδογόνου έχουν διεξαχθεί, μερικές από τις οποίες πράγματι έδειχναν μια σχέση μεταξύ των διαφόρων πολυμορφισμών ή απλότυπων και της εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα επίπεδα ή η δραστηριότητα του παράγοντα πήξης XIII φέρεται να επηρεάζονται από γενετική παραλλαγή, αλλά οι μελέτες σχετικά με την σχέση μεταξύ των διαφόρων παραλλαγών των γονιδίων που κωδικοποιούν τις A και B υπομονάδες του παράγοντα XIII και του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν διφορούμενα αποτελέσματα. (Hankey et al. ,2007)

Διαταραγμένη ινωδόλυση έχει επίσης προταθεί ότι συνδέεται με αρτηριακή θρόμβωση, συμπεριλαμβανομένων των ισχαιμικών ΑΕΕ. Σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, αυξημένη λύση του θρόμβου, ενδεικτική ινωδόλυσης, βρέθηκε σε αυτούς τους ασθενείς με αρτηριακή θρομβωτική νόσο νεαρής ηλικίας, με μια τάση προς αυξημένα ποσοστά λύσης του θρόμβου στην υποομάδα των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ (Guimaraes et al.,2009). Αρκετές μελέτες ασθενών-μαρτύρων έδειξαν μια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της θρομβίνης στο πλάσμα με τον ενεργοποιημένο αναστολέα ινωδόλυσης (TAFI) και των ισχαιμικών ΑΕΕ. Μία από αυτές αποκάλυψε επίσης σύνδεση μεταξύ του πολυμορφισμού 325Thr/Ile του γονιδίου *TAFI* και αρτηριακής θρόμβωσης (De Bruijne et al.,2009). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση , που συμπεριλάμβανε περίπου 2500 περιπτώσεις και 3500 μάρτυρες έδειξε ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία της δημιουργίας ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσία του πολυμορφισμού

του υποκινητή 4G/5 του γονιδίου που κωδικοποιεί ένα άλλο αναστολέα ινωδόλυσης ,τον αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1(PAI-1), με μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών (Guimaraes et al.,2007). Δυστυχώς, σχεδόν όλες οι μελέτες που αναφέρονται στο γονότυπο μόνο, αντί και στα επίπεδα ταυτόχρονα. Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων αξιολογήθηκε τόσο ο πολυμορφισμός 4G/5G και τα επίπεδα PAI-1 και δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του PAI- 1 με ισχαιμικό ΑΕΕ (Van Goor et al.,2005).

2.8 Καρκίνος και πήξη

Πολλές δημοσιεύσεις έχουν δείξει ότι εγκεφαλικό επεισόδιο εμφανίζεται περισσότερο συχνά σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλασία σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (Rogers,2003) , αν και κάποιες άλλες ερευνητικές μελέτες δεν μπορούσαν να τεκμηριώσουν αυτή την παρατήρηση (Cestari et al.,2004) .

Μία ποικιλία μηχανισμών θα μπορούσε να βρίσκεται πίσω από την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε αυτούς τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των άμεσων επιπτώσεων του όγκου (εμβολή όγκου , συμπίεση αγγείων) , της θεραπείας (χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπευτικώς προκαλούμενη αγγειοπάθεια , ορμονική θεραπεία) και διαταραχές πήξης. Κακοήγη νόσο μπορεί να προκαλέσει μια χαμηλού βαθμού συστηματική ενεργοποίηση της πήξης, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Τα ευρήματα από τις διάφορες μελέτες δείχνουν επίσης μια σύνδεση του καρκίνου με διαταραχές της πήξης και αρτηριακό ισχαιμικό ΑΕΕ. Σε μια μελέτη 3426 ασθενών που πέθανε λόγω συστηματικού καρκίνου, ενδείξεις υπερπηκτικότητας είχαν βρεθεί σε πάνω από το ήμισυ των ασθενών με συμπτωματική εγκεφαλικό επεισόδιο (Graus et al.,1985). Μία μικρότερη αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων με στόχο τη σύγκριση εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με και χωρίς καρκίνο έδειξε τάση προς εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με κακοήθεια (Zhang et al.,2007). Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη, οι ανωμαλίες πήξης ήταν παρούσες σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών στους οποίους το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν η πρώτη εκδήλωση της υποκείμενης κακοήθειας (Taccione et al.,2008). Ωστόσο, χωρίς αποτελέσματα από μεγάλη προοπτική μελέτη , δεν υπάρχει οριστική απόδειξη για αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών ΑΕΕ που σχετίζονται με διαταραχές της πήξης σε κακοήθειες.

β. Μεταβολισμός Ομοκυστεΐνης

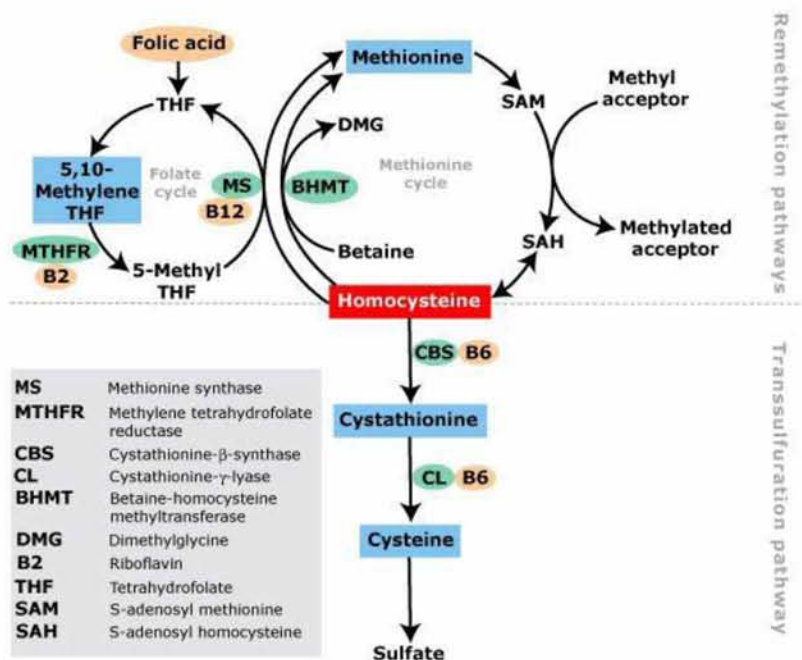
Παθοφυσιολογία

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα ενδιάμεσο αμινοξύ που σχηματίζεται από τη μετατροπή της μεθειονίνης σε κυστεΐνη. Μικρές αυξήσεις της ομοκυστεΐνης πλάσματος είναι πολύ συχνές, σε 5 έως 7 τοις εκατό του πληθυσμού (McCully et al., 1996).

Η ομοκυστεΐνη μεταβολίζεται με μία από τις δύο διαδικασίες, είτε τρανσουλφούρωση ή επαναμεθυλίωση (σχήμα 1). Η τρανσουλφούρωση της ομοκυστεΐνης σε κυστεΐνη καταλύεται από κυσταθειονίνη-β-συνθάση, μία διαδικασία που απαιτεί φωσφορική πυριδοξάλη (βιταμίνη B6) ως συμπράγοντα. Επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης παράγει μεθειονίνη. Αυτή η αντίδραση καταλύεται είτε με συνθάση μεθειονίνης ή με ομοκυστεϊνική μεθυλοτρανσφεράση. Βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη) είναι ο πρόδρομος της μεθυλοκοβαλαμίνης, η οποία είναι ο συμπράγοντας για τη συνθάση μεθειονίνης. Αύξηση στη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο πλάσμα μπορεί να οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης, σε διατροφικές ελλείψεις στις συμπράγοντες βιταμινών, ή σε άλλους παράγοντες συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων χρόνιων παθήσεων, όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και λήψη φαρμάκων (Gaustadnes et al., 2000). Αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο αίμα μπορεί να αντανakλούν ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, βιταμίνης B6, και / ή βιταμίνης B1. Η ομοκυστεΐνη έχει κυρίως αθηρογόνες και θρομβωτικές δράσεις. Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις της υπερομοκυστεϊναιμίας που έχει επάγει αγγειακή βλάβη

περιλαμβάνουν πάχυνση του έσω χιτώνα του αγγείου, υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών, συσσώρευση των αιμοπεταλίων και σχηματισμό αποφρακτικών θρόμβων. Οι παρατηρήσεις αυτές μπορούν να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ υπερομοκυστεϊναιμίας και εγκεφαλικής αγγειακής νόσου, αν και ο πλήρης παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός.

Σχήμα 2 Μεταβολισμός Ομοκυστεΐνης



Σοβαρή υπερομοκυστεϊναιμία είναι μια σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από σοβαρές αυξήσεις στις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και στα ούρα . Η πιο κοινή μορφή της γενετικής υπερομοκυστεϊναιμίας προκύπτει από την παραγωγή μιας παραλλαγμένης μορφής θερμοασταθούς μεθυλενο–τετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (MTHFR) με μειωμένη ενζυματική δραστικότητα (Τ μετάλλαξη) (Frosst et al., 1995) (σχ.2) Το γονίδιο που κωδικοποιεί αυτή την παραλλαγμένη μορφή περιέχει μια υποκατάσταση αλανίνης προς βαλίνη στο αμινοξύ 677 (C677T). Το υπεύθυνο γονίδιο είναι κοινό , με τη συχνότητά του στον πληθυσμό να εκτιμάται μεταξύ 5 έως 14 τοις εκατό . Ομοζυγωτία για την παραλλαγή του MTHFR (TT γονότυπος) είναι μια σχετικά συχνή αιτία ελαφρώς αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης στο πλάσμα του γενικού πληθυσμού και παρατηρείται συχνά σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα φολικού οξέος στον ορό. Ως παράδειγμα, μία μελέτη 625 ανδρών διαπίστωσε ότι 11,5 τοις εκατό ήταν ομόζυγοι για το γονότυπο TT (Guttormsen et al., 1996). Ωστόσο, για όσους παρουσίαζαν πάρα πολύ αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στο πλάσμα , η συχνότητα αυξάνονταν, αντίστοιχα . Οι ομοζυγώτες είχαν επίσης τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος στον ορό .

Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ομοκυστινουρίας περιλαμβάνουν αναπτυξιακή καθυστέρηση, οστεοπόρωση, οφθαλμικές ανωμαλίες, θρομβοεμβολικής νόσου και σοβαρή πρώιμη αθηροσκληρώση . Αυξανόμενες αποδείξεις δείχνουν ότι η μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο και για υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή . Επίσης τα ευρήματα δείχνουν θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης και κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου , συμπεριλαμβανομένου εγκεφαλικού επεισοδίου. Μια μετανάλυση 12 προοπτικών και 18 αναδρομικών μελετών έδειξε ότι μία 25 % χαμηλότερη συνολική συγκέντρωση ομοκυστεΐνης σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (JAMA 2002) . Μία άλλη μετα-ανάλυση, που βασίζεται σε οκτώ προοπτικές μελέτες , έδειξε επίσης μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της αυξημένης ομοκυστεΐνης και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου (Wald et al., 2002). Επιπλέον, οι ίδιοι ερευνητές ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου που συνδέεται με το γονότυπο MTHFR 677TT , ο οποίος προκαλεί μια ήπια υπερομοκυστεϊναιμία. Ωστόσο , η ομοκυστεΐνη δεν φαίνεται να είναι τόσο σημαντική όσο άλλοι

παράγοντες κινδύνου , όπως η υπερχοληστερολαιμία , κάπνισμα , ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση.

Διάγνωση και Πρόληψη

Ευαίσθητες βιοχημικές δοκιμασίες επιτρέπουν την άμεση ποσοτικοποίηση της συνολικής συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης πλάσματος . Περίπου 75 έως 85 τοις εκατό είναι προσδεσμένη σε πρωτεΐνη και 15 έως 25 τοις εκατό είναι διαλυτή σε ελεύθερες μορφές . Κανονικές συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης κυμαίνονται μεταξύ 5 και 15 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει ταξινομηθεί ως εξής :

- Μέτρια (15 έως 30 $\mu\text{mol} / \text{L}$)
- Ενδιαμέσου (30 έως 100 $\mu\text{mol} / \text{L}$)
- Σοβαρή (> 100 $\mu\text{mol} / \text{L}$)

Ο εντοπισμός των ασθενών με γονότυπο TT του MTHFR είναι απίθανο να είναι οικονομικά αποδοτικός. Ενώ ακόμα και αν ο έλεγχος για την ίδια υπερομοκυστεϊναιμία δεν είναι δύσκολος, το όφελος από τη μείωση της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης στην καρδιαγγειακή, φλεβική θρομβοεμβολική νόσο και εγκεφαλοαγγειακή νόσο παραμένει αναπόδεικτο (Wilson et al.,2002). Έτσι, ακόμα κι αν εντοπιστούν άτομα με αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης δεν είναι σαφές αν αυτή η πληροφορία είναι επωφελής. Η συμπλήρωση με φυλλικό οξύ, βιταμίνη B12 και βιταμίνη B6 έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Παρά τις αποδείξεις για μια σημαντική, αλλά μέτρια σύνδεση μεταξύ της αυξημένης ομοκυστεΐνης και ισχαιμικού εγκεφαλικού ΑΕΕ, η μέτρηση στον έλεγχο ρουτίνας των επιπέδων ομοκυστεΐνης μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ δεν πρέπει να συνιστάται, αν και συνήθως γίνεται στην κλινική πράξη , καθώς η συσχέτιση είναι ακόμη υπό συζήτηση και οριστική απόδειξη για το αποτέλεσμα της θεραπείας με συμπληρώματα βιταμινών δεν υπάρχει.(Hankey et al.,2006)

γ. Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP)

Κλινική επισκόπηση

Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα είναι μια σοβαρά απειλητική για τη ζωή ασθένεια που επηρεάζει κυρίως γυναίκες μεταξύ των ηλικιών 10 και 40 (Franchini et al.,2006). Η TTP είναι χαρακτηριστική για τη δημιουργία μικροθρόμβων πλούσιων σε παράγοντα von Willebrand (vWF), οι οποίοι επηρεάζουν τα αρτηρίδια και τα τριχοειδή αγγεία πολλαπλών οργάνων. Χαρακτηρίζεται από μία κλασική πεντάδα σημείων και συμπτωμάτων η οποία περιλαμβάνει: μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτοπενία, πυρετός, νεφρική ανεπάρκεια και νευρολογικές ανωμαλίες. Άλλα μη ειδικά συμπτώματα, όπως γενική κακουχία, κόπωση, αδυναμία και γριπώδη συνδρομή μπορεί να είναι παρόντα. Οι νευρολογικές διαταραχές μπορεί να κυμαίνονται σε σοβαρότητα από σύγχυση και γενικευμένη κεφαλαλγία μέχρι μεταβολή της νοητικής κατάστασης με αισθητικά και κινητικά ελλείμματα, αφασία, σπασμούς ή ακόμα και κώμα. Συχνές είναι οι διακυμάνσεις της νευρολογικής κλινικής εικόνας λόγω μικροαιμορραγικών ή μικροαποφρακτικών συμβαμάτων στα αγγεία του εγκεφάλου. Τα σημεία και συμπτώματα της ισχαιμίας στον αμφιβληστροειδή (οπτικά ελλείμματα), στα στεφανιαία αγγεία (ανωμαλίες αγωγιμότητας) και της κοιλιακής κυκλοφορίας (κοιλιακός πόνος), μπορεί επίσης να είναι παρόντα και όχι σπάνια (έως 15 % των περιπτώσεων) επεισόδια TTP μπορεί να ξεκινούν με ένα κοιλιακό πόνο. Η νεφρική συμμετοχή είναι παρούσα στο 90 % των ασθενών και ανάλογα με το βαθμό της μικροαγγειακής απόφραξης των ενδοσπειραματικών τριχοειδών, περιλαμβάνει αιματουρία συχνά με πρωτεϊνουρία. Όσον αφορά τις αιματολογικές μεταβολές, ένα χαρακτηριστικό είναι η παρουσία των κατακερματισμένων ερυθροκυττάρων (σχιστοκύτταρα) στο περιφερικό αίμα. Ο κατακερματισμός δημιουργείται καθώς το αίμα ρέει σε περιοχές της μικροκυκλοφορίας που βρίσκονται συσσωματώματα αιμοπεταλίων. Έτσι, η αιμόλυση είναι κυρίως ενδοαγγειακή και συμβάλλει, μαζί με τη διάχυτη ισχαιμία των ιστών, στην αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης ορού (LDH). Άλλα σημάδια της αιμόλυσης περιλαμβάνουν την παρουσία εμπύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων στο επίχρισμα περιφερικού αίματος, δικτυοερυθροκυττάρωση, αναιμία, αυξημένη χολερυθρίνη και μειωμένη απτοσφαιρίνης πλάσματος. Αιμοσφαιρινουρία εμφανίζεται μερικές φορές σε σοβαρή ενδοαγγειακή αιμόλυση. Ο βαθμός της θρομβοπενίας αντανakλά την έκταση της ενδοαγγειακής συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι συχνά λιγότερος από $20 \times 10^9/L$ κατά τη διάρκεια οξέος επεισοδίου TTP, με τις επακόλουθες αλλαγές του δέρματος να εκδηλώνονται ως πετεχειώδεις αιμορραγίες στα κατώτερο άκρα. Αιμορραγία σε άλλες περιοχές

είναι σπάνια. Στην πραγματικότητα, παρά τη σοβαρού βαθμού θρομβοπενία, αυτή η νόσος είναι αξιοσημείωτη για την έλλειψη αιμορραγίας. Οι εξετάσεις πήξης είναι συνήθως φυσιολογικές, αν και μικρές αυξήσεις σε D - διμερή, σε προϊόντα αποδόμησης του ινώδους και σύμπλοκα θρομβίνης -αντιθρομβίνης μπορεί να φανεί. Ωστόσο, στην περίπτωση ιδιαίτερα σοβαρού ή παρατεταμένου επεισοδίου, δευτεροπαθής διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC) μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα της υπερενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης. Όσον αφορά την κλινική πορεία, η πλειονότητα των ενήλικων ασθενών με TTP έχουν ένα ενιαίο οξύ επεισόδιο, που με την κατάλληλη θεραπεία, ποτέ δεν επαναλαμβάνεται. Σε περίπου το ένα τρίτο των ενηλίκων ασθενών με ιδιοπαθής μορφή της TTP, οι κρίσεις επαναλαμβάνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Σε αντίθεση, κληρονομική θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα είναι σπάνια και μπορεί να εμφανιστεί αρχικά στην παιδική ηλικία και στη συνέχεια επαναλαμβάνεται σε ορισμένα άτομα ως χρόνια υποτροπιάζουσα TTP σε τακτά χρονικά διαστήματα. Τέλος, διάφοροι υπότυποι θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών που σχετίζονται με φάρμακα (αντιβιοτικά, κινίνες, αντιαιμοπεταλιακά, ανοσοκατασταλτικά και χημειοθεραπευτικούς παράγοντες), λοιμώξεις (ιού ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1), εγκυμοσύνη, αυτοάνοσες διαταραχές, μεταμόσχευση μυελού των οστών και νεοπλασία, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική διάγνωση.

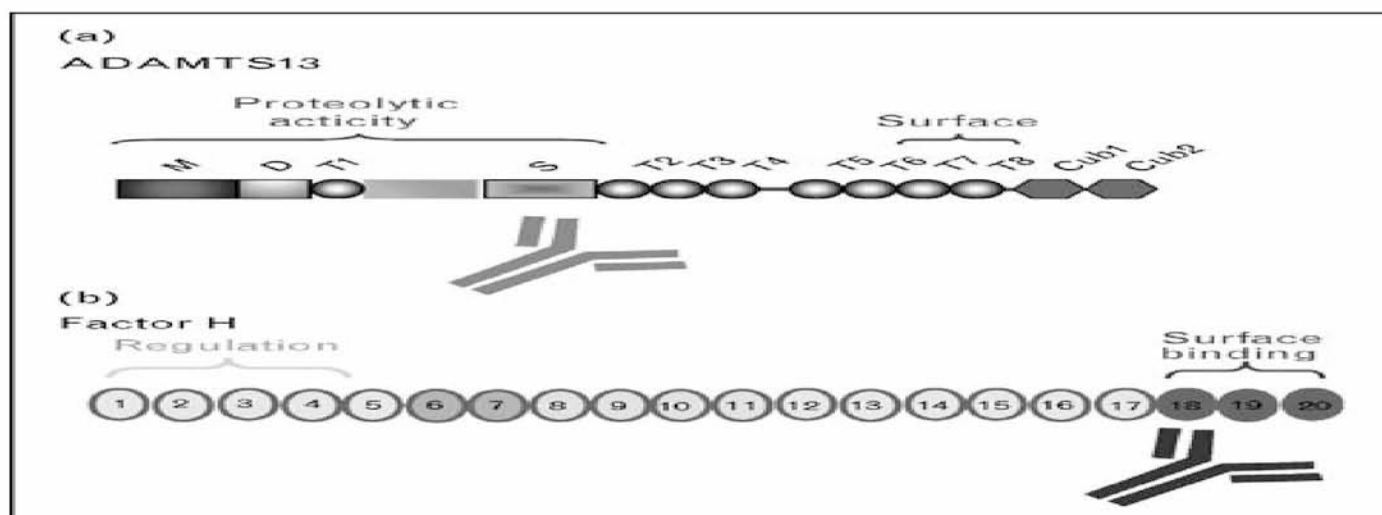
Σε μια μελέτη 48 ασθενών με TTP ή αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο), νευρολογικές διαταραχές βρέθηκαν στο 73% των ασθενών (Dervenoulas et al., 2008), μία αναλογία παρόμοια με αυτή μίας άλλης μικρής μελέτης 16 ασθενών με TTP (Meloni et al., 2001). Τα ισχαιμικά ΑΕΕ δεν φαίνεται να είναι η κύρια επιπλοκή των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών, αφού οι νευρολογικές επιπλοκές τους, που ως επί το πλείστον υποδηλώνουν αποφρακτικές μικροαγγειακές αλλαγές και εστιακά ελλείμματα είχαν παρουσιαστεί μόνο σε μια μειοψηφία των ασθενών αυτών.

Μια σειρά από αναφορές περιστατικών με ισχαιμικό ΑΕΕ ή επιμένουσες εστιακές βλάβες στην MRI έχουν δημοσιευθεί, αλλά συστηματικές μελέτες με ομάδα ελέγχου δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Η παθογένεση της TTP περιλαμβάνει 2 μορφές: μια κληρονομική μορφή με μεταλλάξεις του γονιδίου *ADAMTS13* και μια αυτοάνοση μορφή με παρουσία αυτοάνοσων αναστολέων του *ADAMTS13*. Και οι δύο μορφές οδηγούν σε vWF συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και μικροαγγειακή θρόμβωση .

Η γενετική μορφή της TTP σχετίζεται με μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη λειτουργία της μεταλλοπρωτεάσης του πλάσματος *ADAMTS13* (**a** disintegrin-like and metalloprotease with **Thrombospondin** type 1 repeats) (Σχ. 3α). Το 2001, οι Levy et al, μέσω της γονιδιωμικής ανάλυσης σε ασθενείς με κληρονομική TTP και τους συγγενείς τους, εντόπισαν το υπεύθυνο γονίδιο *ADAMTS13* στο χρωμόσωμα 9q34. Αυτοί οι ερευνητές βρήκαν ότι μέλη της οικογένειας που ήταν ετεροζυγώτες για μεταλλάξεις του *ADAMTS13* είχαν 50% κανονική δραστηριότητα πρωτεάσης, ενώ οι ομοζυγώτες ή ετερόζυγώτες φορείς πολλών διαφόρων μεταλλάξεων είχαν σοβαρά μειωμένη δραστηριότητα του *ADAMTS13*. Η πρωτεάση *ADAMTS13* διασπά τα μεγάλα πολυμερή του vWF. Ο vWF είναι μία μεγάλη πολυμερική γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος , των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών αγγειακών κυττάρων και φορέας του παράγοντα πήξης VIII, με κύρια λειτουργία την διαμεσολάβηση στην προσκόλληση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων σε θέσεις αγγειακών βλαβών(de Groot et al.,2008).Ο *ADAMTS13* είναι μια πρωτεΐνη η οποία συμμετέχει σε πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις με διάφορα υποστρώματα και εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ. Ωστόσο, τα ενδοθηλιακά και νεφρικά σωληναριακά κύτταρα επίσης εκφράζουν τον *ADAMTS13*.

Μοριακά πειράματα δείχνουν ότι δυνάμεις επιμήκυνσης ξεδιπλώνουν την περιοχή A2 του vWF και με αυτή τη ανοιχτή μορφή διασπάται από τον *ADAMTS13*. Η χαρτογραφημένη δομή τόσο τόσο του *ADAMTS13* όσο και του vWF παρείχε σημαντικές γνώσεις σχετικά με τη δομή, την οργάνωση και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πρωτεϊνών . Επίσης, η κρυσταλλική δομή των μη καταλυτικών δομών του *ADAMTS13*, δηλαδή του DT1CS τομέα , προσδιορίστηκε (Zanardelli et al.,2009). Ο *ADAMTS13* διασπά το δεσμό Tyr1605 - Met1606 στον κεντρικό τομέα A2 του vWF. Ωστόσο, μια λευκοκυτταρική πρωτεάση όμοια ελαστίνης και η πρωτεάση 3 διασπούν επίσης κοντά στη θέση διάσπασης *ADAMTS13*.



Σχήμα 3 (α) Δομή του ADAMTS13

(a) disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) έχει μια τμηματική σύνθεση που σχηματίζεται από M, μεταλλοπρωτεάση τμήμα, D, disintegrin-όμοιο τμήμα, καθώς και T1, thrombospondin type 1 επανάληψη, C περιοχή πλούσια σε κυστεΐνη, S διαχωριστική περιοχή, CUB-όμοια 1 και 2. Η θέση των δύο βασικών λειτουργικών περιοχών που ρυθμίζουν την πρωτεολυτική δράση και την επιφανειακά συνδέσεως υποδεικνύεται. Οι θέσεις σύνδεσης για το αυτοαντίσωμα δείχνονται επίσης. (β) Ο H Factor αποτελείται από 20 ενότητες, που ονομάζονται μικρής αλληλουχίας επαναλήψεις (SCRs). Οι κεντρικές λειτουργικές περιοχές βρίσκονται στο N-τελικό άκρο (SCR πεδίο 1-4) που σχηματίζει το ρυθμιστικό πεδίο που ελέγχει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος στο επίπεδο της εναλλακτικής οδού κονβεργένσης C3bBb και στο C-άκρο (SCRs 18-20) που σχηματίζει την επιφάνεια συνδέσεως και την προσάρτηση περιοχή της πρωτεΐνης. Η πλειοψηφία aHUS μεταλλάξεων στο γονίδιο του παράγοντα H βρίσκονται στην C-τερματική επιφάνεια και την περιοχή συνδέσεως και είναι ως επί το πλείστον ετερόζυγοι. Σε DEAP-HUS, το οποίο αντιπροσωπεύει την αυτοάνοση μορφή (με ανεπάρκεια για CFHR1 και CFHR3 πρωτεΐνες και αυτοαντισωμάτων - θετική μορφή του HUS), αυτοαντισώματα στον παράγοντα H αναπτύσσονται και δεσμεύονται στο C-τελικό άκρο και προσαρτώνται σε κυτταρικές επιφάνειες και βιομεμβράνες.

Πηγή: Peter et al., *Thrombotic microangiopathies: new insights and new challenges Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2010, 19:372-378

Η θρομβοσπονδίνη 1 με την πλούσια σε κυστεΐνη περιοχή της και η διαχωριστική περιοχή του ADAMTS13 συνδέονται με τον τομέα A2 του vWF μεταξύ Gly 1624 και Arg 1668. Η επαφή μεταξύ των ADAMTS13 και vWF είναι μάλλον πολύπλοκη και εμπλέκονται σε αυτή επιπλέον τερματικά σιαλικά κατάλοιπα που ενισχύουν την πρωτεόλυση. N-γλυκανες ενισχύουν περαιτέρω την πρωτεολυτική διάσπαση. Επιπλέον, μια δεύτερη δεσμευτική θέση του ADAMTS13 εντοπίστηκε στην περιοχή D4 του vWF. Στη γενετική μορφή του TTP, οι μεταλλάξεις καλύπτουν πλήρως το γονίδιο του ADAMTS13. Οι μεταλλάξεις οδηγούν σε ελαττωματική επεξεργασία του vWF υποστρώματος και επηρεάζουν τη σταθερότητα και την επεξεργασία των ADAMTS13. Με αυτό τον τρόπο, προκαλείται συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και ενδοαγγειακή θρομβοκυτταροπενία. Μια γενετική σχέση μεταξύ TTP και του συμπληρώματος λόγω γονιδιακών μεταλλάξεων του παράγοντα H αναφέρθηκε για δύο αδελφές από μια οικογένεια, που παρουσίαζαν μεταλλάξεις του παράγοντα H που εκδηλώθηκαν με TTP (Noris et al., 2005). Αναστολή της vWF πρόσδεσης ή διάσπασης μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του ενδοθηλίου.

Η αυτοάνοση μορφή TTP χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων που δεσμεύονται με τον ADAMTS13 και μπλοκάρουν λειτουργία των πρωτεϊνών και την πρωτεολυτική αποικοδόμηση του πολυμερούς vWF. Η πλειοψηφία των αυτοαντισωμάτων κατευθύνονται έναντι της διαχωριστικής περιοχής του ADAMTS13 (σχήμα 3).

Διάγνωση και Πρόληψη

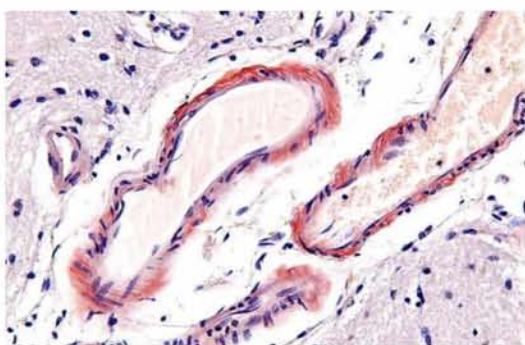
Οξέα επεισόδια θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας λόγω γενετικής ή επίκτητης ανεπάρκειας ADAMTS13 αντιμετωπίζονται συνήθως με μετάγγιση πλάσματος ή πλασμαφαίρεση. Το ποσοστό θνησιμότητας από TTP έχει αποδεδειγμένα μειωθεί από 95% σε 20% από τότε που εισήχθη στη θεραπευτική της νόσου η πλασμαφαίρεση, που έχει φανεί ότι υπερσχύει της απλής μετάγγισης πλάσματος (Franchini et al.,2006). Πράγματι, ενώ η έγχυση πλάσματος μπορεί να είναι επαρκής σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια ADAMTS13 δεδομένου ότι αντικαθιστά την ελλιπή πρωτεάση, η πλασμαφαίρεση είναι πιο αποτελεσματική από ό,τι η έγχυση πλάσματος σε ασθενείς με επίκτητη νόσο δεδομένου ότι αφαιρεί επίσης τους αυτοάνοσους αναστολείς έναντι ADAMTS13. Η αποσαφήνιση της παθογένεσης της TTP, επίσης, εξηγεί την αποτελεσματικότητα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Στην πραγματικότητα, η παραγωγή αυτοαντισωμάτων ADAMTS13 στις επίκτητες μορφές TTP μπορεί να κατασταλεί από γλυκοκορτικοειδή σε υψηλή δόση, το rituximab (ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι CD20 στα λεμφοκύτταρα) ή αφαίρεση των αυτοαντισωμάτων με σπληνεκτομή. Υπάρχει επίσης κάποια απόδειξη ότι βινκριστίνη μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη, δεδομένου ότι αποπολυμερίζει μικροσωληνίσκους αιμοπεταλίων και μπορεί να προκαλέσει δέσμευση του VWF με μεταβολή της γλυκοπρωτεΐνης Ib-IX-V ή / και γλυκοπρωτεΐνης IIb-IIIa στους υποδοχείς της επιφάνειας των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, δεδομένου ότι η αλληλουχία του ADAMTS13 έχει προσδιοριστεί έχει παραχθεί σε ανασυνδυασμένη δραστική μορφή. Η κλινική χρήση του θα μπορούσε να βελτιώσει τη θεραπεία.

Τέλος, επειδή ένα επίπεδο δραστικότητας ADAMTS13 πλάσματος μόνον 5% είναι επαρκές για να αποτρέψει ή να μειώσει τα επεισόδια, η γονιδιακή θεραπεία μπορεί τελικά να προκαλέσει μακροχρόνιες υφέσεις στην κληρονομική, χρόνια υποτροπιάζουσα μορφή αυτής της ασθένειας. Ένα πρόσφατα καινοτόμο εγχείρημα περιλάμβανε την δοκιμή γονιδιακής θεραπείας με χρήση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων σε ADAMTS13-deficient knockout ποντικούς. Οι ποντικοί είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ADAMTS13 που ήταν πρωτεολυτικά ενεργά. Αυτό το νέο μοντέλο μπορούν να αποτελέσει τη βάση για νέα θεραπεία για ίασης της γενετικής μορφής της ανθρώπινης TTP.

Γ. Εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια(CAA)

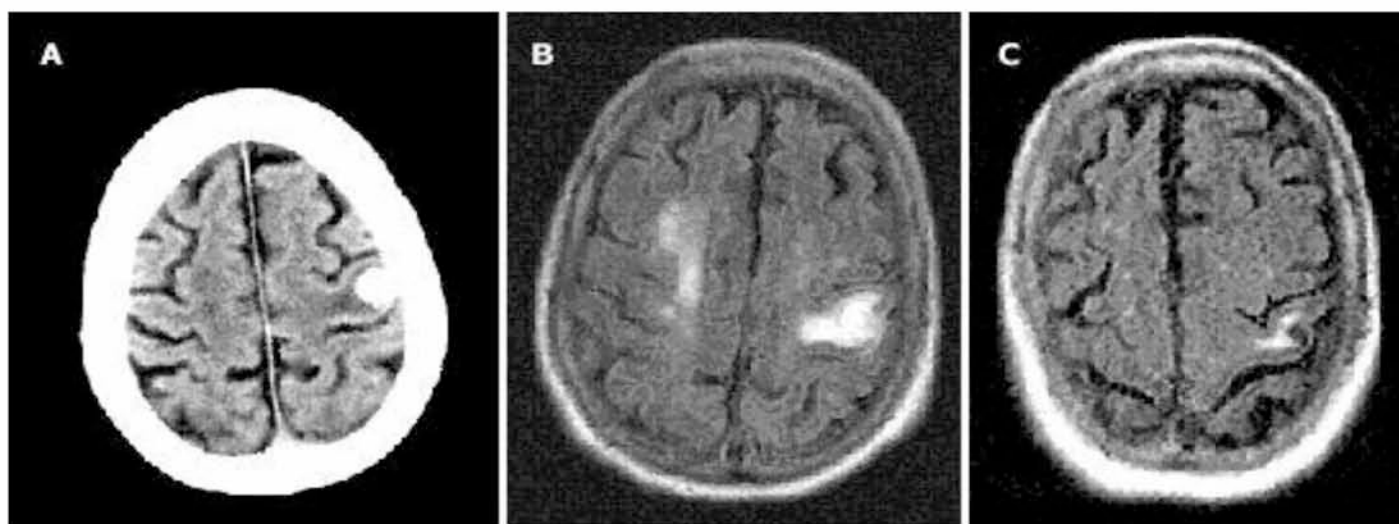
A. Κλινική Επισκόπηση

Η Εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια (CAA) χαρακτηρίζεται από προοδευτική εναπόθεση ινιδίων αμυλοειδούς σε τοιχώματα μικρών έως μεσαίου μεγέθους αρτηριών και αρτηριδίων που βρίσκονται κυρίως στον εγκεφαλικό φλοιό και στις λεπτομήνιγγες και λιγότερο συχνά σε τριχοειδή και στις φλέβες της του κεντρικού νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα να οδηγεί σε επακόλουθες εκφυλιστικές εγκεφαλοαγγειακές αλλαγές. Γενικά δεν σχετίζεται με συστηματική αμυλοείδωση ή κοινούς παράγοντες αγγειακού κινδύνου (Yamada,2000). Ο επιπολασμός της αυξάνεται με την ηλικία, με αποτέλεσμα 10-40 % των ηλικιωμένων χωρίς νόσο Alzheimer να έχουν έχουν κάποιο βαθμό εγκεφαλικής αμυλοειδής αγγειοπάθειας, ενώ υπό την παρουσία της AD φτάνει το 80 %.(Jellinger,2002)



Η CAA προκαλείται από αποσπασματική εναπόθεση αμυλοειδικής β (Aβ) πρωτεΐνης γύρω από τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου και του έξω χιτώνα, όπως φαίνεται στη διπλανή εικόνα (Thanvi and Robinson,2005). Προοδευτική συγκέντρωση και συσσώρευση του Aβ αμυλοειδούς προκαλεί πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος και στένωση του αυλού, καθώς και μειωμένη ελαστικότητα. Σε σοβαρές περιπτώσεις CAA, οι εναποθέσεις Aβ αντικαθιστούν τα εκφυλισμένα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα αγγειακού λείου μυός, οδηγώντας σε ινώδη νέκρωση, διαστολικά μικροανευρύσματα και ρήξεις αγγείων.

Αν και η πρώιμη CAA είναι συνήθως ασυμπτωματική, οι προοδευτικές παθολογικές αλλοιώσεις που επιφέρει, πιστεύεται ότι προκαλούν αγγειακή εγκεφαλική απορύθμιση και υποαιμάτωση. Η πιο συχνή και σοβαρή κλινική εκδήλωση της προχωρημένης CAA είναι η ρήξη του εξασθενημένου τοιχώματος των αρτηριών, προκαλώντας αυθόρμητες (μη τραυματικές) επαναλαμβανόμενες λοβώδεις ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες (εικόνα I). Συχνά, σε μη υπερτασικούς ηλικιωμένους, περίπου το 5-20% του συνόλου των ενδεγκεφαλικών αιμορραγιών σχετίζονται με CAA (Jellinger,2002). Φυσικά, ο κίνδυνος και η σοβαρότητα της αιμορραγίας αυξάνονται με τη χρήση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Η CAA συνδέεται επίσης με ισχαιμικό εγκεφαλικό και αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, πιθανώς λόγω της χρόνιας υποαιμάτωσης. (Yamada,2000)



Εικόνα 1. Οξεία αιμορραγία στον αριστερό μετωπιαίο λοβό σε CT scan in ασθενούς με εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια (A). Flair MRI μία εβδομάδα αργότερα που δείχνει υψηλής έντασης σήμα ενδεικτικό υποξείας αιμορραγίας με οίδημα που εκτείνεται στην υποφλοιώδη λευκή ουσία (B). Αιμορραγία (χαμηλής έντασης σήμα ενδεικτικό αιμοσιδηρίνης) με παρουσία σαφώς μικρότερου οιδήματος ύστερα από follow-up επίσκεψη μετά από 3 μήνες (C). Courtesy of Eric D Schwartz, MD.

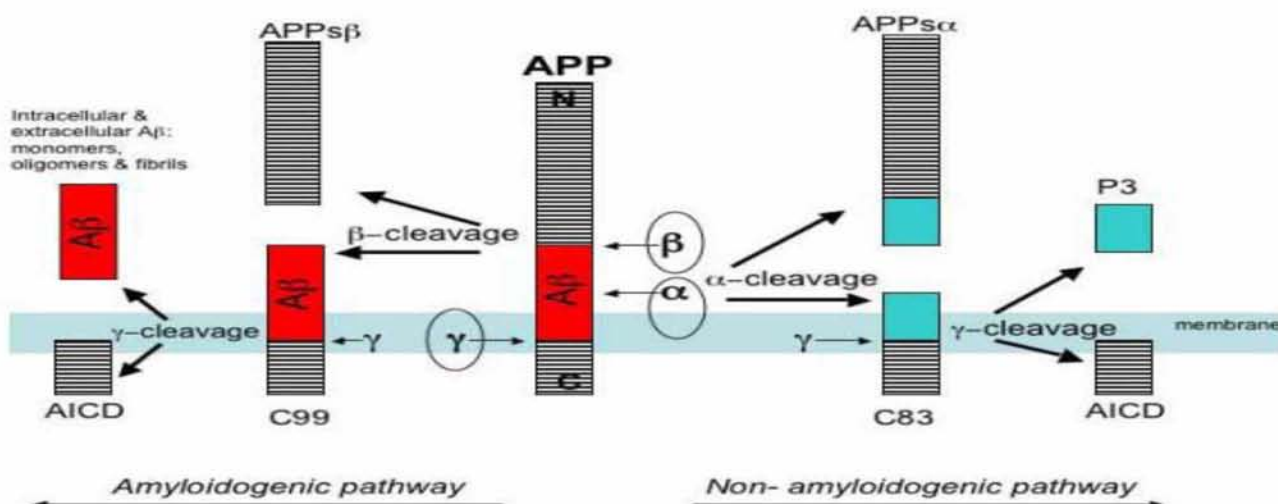
Η αμυλοειδική εγκεφαλοπάθεια συνδέεται με προοδευτική αγγειακή γνωστική εξασθένηση και άνοια σε ποσοστό 10-30 % των ασθενών. Αν και η αγγειακή εγκεφαλική δυσλειτουργία (π.χ., υποαιμάτωση, διαταραχή της αυτορρύθμισης) και οι δευτεροβάθμιες συσσωρευτικές βλάβες του εγκεφαλικού παρεγχύματος (π.χ. επαναλαμβανόμενες αιμορραγίες, ισχαιμική βλάβη της λευκής ουσίας) πιστεύεται να συμβάλλουν στην προοδευτική γνωστική εξασθένηση, η συχνή συνύπαρξη με τη νόσο Alzheimer έχει καταστήσει δύσκολη την τεκμηρίωση αυτού του ισχυρισμού (Attems et al., 2007). Είναι πιθανό ότι η CAA επιταχύνει την εξέλιξη της παθολογίας της νόσου Alzheimer και της συναφούς νοητικής έκπτωσης. Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν οι πρώιμες μοριακές ανωμαλίες ή τα αυξημένα επίπεδα Αβ σε νεαρά άτομα που θα αναπτύξουν αμυλοειδική εγκεφαλοπάθεια, διαταρράσουν την ομαλή λειτουργία του αγγείου ή επιταχύνουν τη νόσο Alzheimer, πριν λάβει χώρα η πραγματική εναπόθεση αμυλοειδούς στο αγγείο.

B. Μοριακή Γενετική

Το αμυλοειδές αποτελείται από εξαιρετικά αδιάλυτα πρωτεϊνικά ινίδια, διαμορφωμένα σε β-πτύχωση, που εμφανίζουν κίτρινο-πράσινο φθορισμό μετά από θειοφλαβίνης S ή T χρώση ή πράσινο χρώμα υπό πολωμένο φως μετά από χρώση Congo.

Εκτός των εγκεφαλικών αγγειακών τοιχωμάτων σε CAA, αμυλοειδικά ινίδια εναποτίθενται στο παρέγχυμα του εγκεφάλου ως πυκνές, ώριμες γεροντικές πλάκες όπως στην νόσο Alzheimer. Παρά το γεγονός ότι αρκετές αμυλοειδικές πρωτεΐνες έχουν ταυτοποιηθεί, η Αβ είναι η κυρίαρχη

μορφή αμυλοειδούς σε σποραδικές και σπάνιες κληρονομικές μορφές CAA καθώς και σε νόσο Alzheimer και σύνδρομο Down. Τα Αβ είναι υδρόφοβα πεπτιδία περίπου 4 kDa και 39-43 αμινοξέων που προέρχονται από την Αβ πρόδρομη πρωτεΐνη (APP) ύστερα από διαδοχικές πρωτεολυτικές διασπάσεις της, πρώτα στο N-τελικό άκρο είτε από α ή β-σεκρετάση και στη συνέχεια στο C-τελικό άκρο από τη γ-σεκρετάση(εικόνα II). Διάσπαση με α-σεκρετάση αποδίδει το 3kDa μη αμυλοειδικό διαλυτό πεπτιδίδιο P3 που δεν σχηματίζει αμυλοειδή ινίδια, ενώ διάσπαση από β-σεκρετάση αποδίδει την αμυλοειδική μορφή Αβ1-40 ή τη μεγαλύτερη, πιο ινιδιογόνο Αβ1-42 (Zhang-Nunes et al. 2006). Σε φυσιολογικό εγκέφαλο, η μη αμυλοειδογόνος οδός της α-σεκρετάσης κυριαρχεί. Όταν η Αβ ομοιοστάση έχει διαταραχθεί και η παραγωγή υπερβαίνει την εξάλειψη, τα Αβ μονομερή πολυμερίζονται σε διαλυτά ολιγομερή ή αδιάλυτα ινίδια και εναποτίθενται στο παρέγχυμα του εγκεφάλου και του τοιχώματος του αγγείου.(εικ. II)



Εικόνα II(Image Portays the two possible cleavages of APP by γ-Secretase, leading to two different lengths of peptide. Image Courtesy of: Wikimedia)<http://deltanotch.webnode.com/delta-and-notch-in-disease/role-in-alzheimers-disease/>

Η APP είναι μια εξελικτικά διατηρημένη τύπου 1 διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και τους περιφερικούς ιστούς. Οι τρεις πιο κοινές ισομορφές της, APP695 , APP751 , και APP770, δημιουργούνται από τον ιστό-ειδικό εναλλακτικό μάτισμα του γονιδίου APP στο χρωμόσωμα 21. Αν και οι φυσιολογικές λειτουργίες της APP και των παραγώγων της διάσπασης εξακολουθούν να παραμένουν ασαφείς, πιθανόν περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της σύζευξης της πρωτεΐνης G, την ομοιοστάση του ασβεστίου, την κυτταρική προσκόλληση, την ανάπτυξη του νευρίτη , την κυτταρική προσκόλληση, τη δημιουργία συνάψεων και τη μετάδοση σημάτων από αυτές. (Linde et al. , 2011)

1 . Σποραδικές Μορφές

Είναι η πιο κοινή μορφή και είναι παρούσα σε περίπου 10-40 % των ηλικιωμένων , πάνω από το 80 % των ασθενών με Alzheimer, και σε όλα τα άτομα με σύνδρομο Down. Η σποραδική μορφή CAA τύπου 1 χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση Αβ στα εγκεφαλικά τριχοειδή με ή χωρίς εναπόθεση σε μεγαλύτερα αγγεία . Η σποραδική μορφή τύπου 2 είναι πιο συχνή και πλήττει λεπτομηνιγγικές και φλοιικές αρτηρίες, αρτηρίδια, φλέβες πιο σπάνια, αλλά όχι τριχοειδή. Η αυξημένη τριχοειδική Αβ εναπόθεση σε CAA τύπου 1 συνδέεται στενά με την υψηλή συχνότητα του ε4 αλληλόμορφου της απολιποπρωτεΐνης Ε, και χαρακτηρίζεται από περιαγγειακή φλεγμονή, συσσώρευση φωσφορυλιωμένης tau πρωτεΐνης, ουδετεροφιλική αγγειοπάθεια και υποαιμάτωση που προκαλείται από απόφραξη τριχοειδών. Το ε2 αλληλόμορφο θεωρείται ότι επιφέρει αλλαγές που οδηγούν σε νέκρωση και πήξη εντός του αγγείου.(Oshima et al., 2006)

2 . Κληρονομική μορφή

Είναι σπάνια και έχει φανεί ότι κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο τρόπο, παρουσιάζοντας πιο νεότερη ηλικία έναρξης και γενικά πιο σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις . Οι δυσερμηνεύσιμες μεταλλάξεις εντός της Αβ κωδικοποιούσας περιοχής στο γονίδιο APP έχουν συνδεθεί με σοβαρή CAA, συμπεριλαμβανομένων Ολλανδικών, Ιταλικών, Αρκτικών, Φλαμανδικών, και Iowa τύπων (Bugiani et al.,2010) (Πίνακας Ι). Με εξαίρεση τη φλαμανδική μετάλλαξη , η οποία αυξάνει τη συνολική παραγωγή Αβ παρεμβαίνοντας στη διάσπαση από α-σεκρετάση , μεταλλάξεις εντός της Αβ κωδικοποιούσας περιοχής επηρεάζουν κυρίως τις βιοχημικές ιδιότητες του Αβ (Zhang-Nunes et al. 2006).Τα ολλανδικά, ιταλικά , Iowa και τα αρκτικά μεταλλαγμένα Αβ πεπτίδια παρουσιάζουν αυξημένη τάση να συσσωματώνονται σε ομάδες πρωτοϊνιδίων ή/και ινιδίων in vitro. Η αρκτική μετάλλαξη συνδέεται επίσης με μειωμένα επίπεδα Αβ1-40 και Αβ1-42 στο πλάσμα αίματος. Κλινικά, επαναλαμβανόμενες λοβώδεις ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες είναι χαρακτηριστικές για την ολλανδική, ιταλική και τη Φλαμανδική μετάλλαξη, και για τη μία από τις δύο οικογένειες που έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα με Iowa μετάλλαξη. Σε αντίθεση, η αρκτική μετάλλαξη δεν σχετίζεται με ICH . Επιπροσθέτως, λευκοεγκεφαλοπάθεια, ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, επιληψία, επαναλαμβανόμενοι πονοκέφαλοι και άνοια παρόμοια με αυτή της νόσου Alzheimer με πρώιμη έναρξη και προοδευτική πορεία, έχουν περιγραφεί σε αυτές τις οικογένειες .

Επίσης υπάρχουν και άλλες μεταλλάξεις της APP στις θέσεις διάσπασης της σεκρετάσης που ενισχύουν συνολικά την παραγωγή Αβ και οδηγούν σε πρώιμη έναρξη νόσου Alzheimer., όπως η Indiana και London (γ-σεκρετάση), καθώς και η Σουηδική (β-σεκρετάση) μετάλλαξη. Ωστόσο, αυτές οι μεταλλάξεις δεν προκαλούν εκτεταμένη CAA, ειδικά σε πιο νέους ασθενείς (Rensink et al. 2011). Επιπλέον, η αυξημένη δοσολογία της APP, όπως είχε βρεθεί σε γαλλικές οικογένειες με διπλασιασμούς APP και πρώιμης έναρξης οικογενή νόσο Alzheimer, και η τρισωμία 21 στο σύνδρομο Down συνδέονται με σοβαρή CAA (Cabrejo et al., 2006). Ανώμαλη επεξεργασία της APP, όπως συμβαίνει ύστερα από μεταλλάξεις στη πρεσενιλίνη-1 ή πρεσενιλίνη-2, που είναι καταλυτικές υπομονάδες της γ-σεκρετάσης οδηγεί επίσης σε αυξημένη παραγωγή Αβ, αυξημένη αναλογία Αβ1-42/Αβ1-40 και σοβαρή CAA. Επιπλέον, οι κληρονομικές μη-Αβ μορφές CAA υπάρχουν επίσης σε νέους και μεσήλικες ασθενείς (Lee et al., 2012) όπως είναι:

- η αυτοσωματικά κυρίαρχη κληρονομική εγκεφαλική αιμορραγία με αμυλοείδωση ισλανδικού τύπου που σχετίζεται με μεταλλάξεις στην κυστατίνη C (ACys Γ) και οδηγεί σε σοβαρή, πρώιμης έναρξης αιμορραγία, γνωστική μείωση και άνοια
- το σύνδρομο Gerstmann - Sträussler – Scheinker, που σχετίζεται με μεταλλάξεις σε πρωτεΐνη prion (PrPSc)
- λεπτομηνιγγική αμυλοείδωση που σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της τρανσθυρετίνης (TTR)
- οικογενής αμυλοείδωση φινλανδικού τύπου, που σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της γελσολίνης (Agel)
- Οικογενής βρετανική άνοια που σχετίζεται με μεταλλάξεις στην αμυλοειδική-βρετανική πρωτεΐνη (ABri) και
- Οικογενή δανική άνοια που σχετίζεται με μεταλλάξεις στην αμυλοειδική-δανική πρωτεΐνη (ADan)

	Mutation Amino acid substitution			DP	SP
HCHWA-Dutch	APP E693Q	Aβ residue 22 Glu → Gln	Present	Absent	
HCHWA-Italian	APP E693K	Aβ residue 22 Glu → Lys	Abundant	Absent	
Flemish mutation	APP A692G	Aβ residue 21 Ala → Gly	Present	Abundant	
Iowa mutation	APP D694N	Aβ residue 23 Asp → Asn	Abundant	Rare	
Arctic mutation	APP E693G	Aβ residue 22 Glu → Gly	Present	Abundant	

Πίνακας Ι Κληρονομικές μορφές σοβαρής Αβ CAA σχετιζόμενες με δυσερμηνεύσιμες μεταλλάξεις εντός της Αβ περιοχής της APP. DP:διάχυτες πλάκες, SP: γεροντικές πλάκες

Lee JH, Bacskai BJ, Ayata C. Genetic animal models of cerebral vasculopathies. Prog Mol Biol Transl Sci. 2012;105:25-55

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει καμία αποτελεσματική παρέμβαση για την πρόληψη ή την αναστροφή της και των σχετιζόμενων επιπλοκών (Knudsen et al.,2001) .

Η CAA και η νόσος Alzheimer συχνά συνυπάρχουν .Η CAA μπορεί επίσης να συνδέεται με μία αγγειακή άνοια. Σε έναν ασθενή πάνω από την ηλικία των 60 με μια αυθόρμητη λοβώδη αιμορραγία, ιδίως εάν δεν σχετίζεται με υπέρταση, πρέπει να εγείρεται η υποψία πιθανής CAA . Επαναλαμβανόμενες λοβιακές αιμορραγίες στο ιστορικό ενός ασθενούς είναι ιδιαίτερα πιθανόν να αντιπροσωπεύουν CAA, ενώ η οριστική διάγνωση γίνεται μόνο ύστερα από παθολογοανατομική εξέταση. Μια πιθανή διάγνωση της μπορεί να γίνει όταν η MRI δείχνει την παρουσία δύο ή περισσότερων αιμορραγιών ή μικρο-αιμορραγιών που περιορίζονται σε εκείνες τις τυπικές περιοχές εναπόθεσης αμυλοειδούς (φλοιός ή όρια λευκής-φαιάς ουσίας) και σε περιοχές τυπικές υπερτασικής αιμορραγίας(βασικά γάγγλια , θάλαμο, ή γέφυρα) .

Η MRI μπορεί επίσης να βοηθήσει αποκλείοντας άλλες αιτίες(π.χ αγγειακή δυσπλασία, όγκος). Η οξεία διαχείριση ενός ασθενούς με CAA και εγκεφαλική αιμορραγία είναι παρόμοια με την αντιμετώπιση τυπικού αιμορραγικού εγκεφαλικού (Morgenstern et al.,2010).

Η CAA σχετίζεται με συχνά επαναλαμβανόμενες εγκεφαλικές αιμορραγίες. Επειδή η αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αυξάνει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της αιμορραγίας, αυτές (ιδιαίτερα οι αντιπηκτικές ουσίες) πρέπει να αποφεύγονται σε άτομα που έχουν πιθανή CAA.Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης μπορεί επίσης να περιορίσει τον κίνδυνο. Μια άλλη παρουσίαση της CAA είναι ως εικόνα φλεγμονώδους λευκοεγκεφαλοπάθειας που εκδηλώνεται με υποξεία γνωστική εξασθένηση ή σπασμούς. Ανοσοκατασταλτική θεραπεία έχει αναφερθεί ότι είναι χρήσιμη σε μερικούς ασθενείς .

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία επιχειρεί να περάσει το μήνυμα ότι συγκεκριμένα γενετικά νοσήματα ενέχονται σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και με αυτό τον τρόπο παίζουν ρόλο στην παθογένεια και πρόληψη τους. Στην εργασία θα μπορούσε να συμπεριληφθεί πληθώρα γενετικών νοσημάτων και γι' αυτό επιλέχθηκαν συγκεκριμένες διαταραχές με βάση το ισχυρό γενετικό τους υπόβαθρο, την συχνότητά τους και την κλινική τους συσχέτιση με ΑΕΕ.

Παραδοσιακά, το εγκεφαλικό επεισόδιο δεν είχε θεωρηθεί ως μια κληρονομική ασθένεια, ωστόσο, όπως διαπιστώθηκε στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας υπάρχει ισχυρή συσχέτιση εμφάνισής του στην κλινική εικόνα συγκεκριμένων μονογονιδιακών νοσημάτων. Η συχνότητα εμφάνισης βέβαια αυτών των νοσημάτων, όπως και ο τρόπος κληρονομικότητά τους, η φαινοτυπική τους εικόνα και η κλινική τους συσχέτιση με ΑΕΕ ποικίλει.

Ιδιαίτερα εντυπωσιακά είναι τα στοιχεία εμφάνισης εγκεφαλοαγγειοπάθειας σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, μια συχνή μονογονιδιακή πάθηση, ιδιαίτερα μάλιστα σε παιδιά με την πάθηση αυτή, όπου ο κίνδυνος αυξάνει σύμφωνα με μελέτες έως και 300 φορές, ενώ παράλληλα έχει αποδειχθεί άμεση σχέση του γονότυπου με την εμφάνιση ΑΕΕ. Στο μιτοχονδριακό σύνδρομο MELAS με συχνότητα 1 στις 10000 γεννήσεις είναι σχεδόν απόλυτη συνθήκη η εμφάνιση εγκεφαλοαγγειοπάθειας, όπως και στο CADASIL, το οποίο όμως έχει άγνωστο επιπολασμό. Τα ανευρύσματα της αορτής είναι η κυριότερη αγγειοπάθεια στο σύνδρομο Marfan, χωρίς ωστόσο να λείπουν και οι εκδηλώσεις από το εγκεφαλικό αγγειακό σύστημα. Αντίστοιχα στη νόσο Fabry και στην Ινομυϊκή Δυσπλασία, οι νεφρικές εκδηλώσεις είναι αυτές που συνήθως θέτουν την υπόνοια της διάγνωσης. Σπανιότερα νοσήματα, όπως η εγκεφαλοτενόντια ξανθωμάτωση, η Moya Moya, το σύνδρομο Ehlers-Danlos και το ελαστικό ψευδοξάνθωμα παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλοαγγειακών συμβαμάτων.

Περνώντας στο επόμενο κεφάλαιο, στη θρομβοφιλία, ο ακριβής ρόλος της γενετικής στην πρόκληση εγκεφαλικού επεισοδίου παραμένει αμφιλεγόμενος. Οι μετα-αναλύσεις όμως δείχνουν ότι οι δύο πιο συχνές διαταραχές, ο παράγοντας Leiden και η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης, με επιπολασμό που μπορεί να φτάνει έως και 15% και 4,5% αντίστοιχα στον ελληνικό πληθυσμό, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική σχέση με εμφάνιση ΑΕΕ. Μάλιστα ο έλεγχος τους στην κλινική πράξη περιλαμβάνεται στη διερεύνηση αγνώστου αιτιολογίας ισχαιμικού ΑΕΕ ιδιαίτερα σε νέους ενήλικες. Από την άλλη, οι αρκετά συχνές διαταραχές της

ομοκυστεΐνης, που περιλαμβάνεται συνήθως στον έλεγχο ρουτίνας ασθενών με ΑΕΕ δεν έχει τεκμηριωθεί ότι σχετίζονται με την αιτιοπαθογένεια του. Η κλινική πεντάδα της TTP περιλαμβάνει νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως εγκεφαλοαγγειοπάθεια και αντίστοιχα συμπτώματα, αλλά παραμένει μία αρκετά σπάνια κ πλέον αντιμετωπίσιμη διαταραχή με άγνωστο ακριβή επιπολασμό. Τέλος, η εγκεφαλική αμυλοειδική εγκεφαλοπάθεια, με τις ποικίλες μεταλλάξεις της στους διάφορους πληθυσμούς έχει συσχετιστεί με βλάβες των τοιχωμάτων των αγγείων του εγκεφάλου και οδηγεί σε αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Διαγνωστικά, για τις περισσότερες παθήσεις που αναφέρθηκαν, πέρα από την εκάστοτε βιοχημική ή παθολογοανατομική εξέταση, η εφαρμογή των μοριακών γενετικών τεχνικών στη μελέτη αυτών των εγκεφαλοαγγειακών ασθενειών και τη διερεύνηση τους έχει οδηγήσει σε έναν πλούτο των πληροφοριών σχετικά με τη συμβολή των γενετικών παραγόντων σε εγκεφαλοαγγειακές διαταραχές. Επίσης, πολλές μελέτες σύνδεσης και συσχέτισης, κυρίως GWAS, που δεν αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης της παρούσας εργασίας, έχουν διεξαχθεί και συνεχίζουν να πραγματοποιούνται για ανεύρεση σχετικών γενετικών τόπων και αλληλομόρφων με διφορούμενα μέχρι στιγμής και μη σημαντικά αποτελέσματα.

Στον τομέα της πρόληψης και της περαιτέρω αντιμετώπισης, ανεξαρτήτως του πόσο εφικτές μπορεί αυτές να είναι, δύο είναι τα κεντρικά σημεία για όλες τις παραπάνω παθήσεις: η αποφυγή των παραγόντων κινδύνου, με την υιοθέτηση ενός προσεγμένου τρόπου ζωής και διατροφής, όπως αναλύεται, αλλά κυρίως η Γενετική Συμβουλευτική. Η Γενετική Συμβουλευτική μπορεί να παίξει σπουδαίο ρόλο στην πρόληψη των θρομβωτικών επεισοδίων. Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα και σε περιπτώσεις γνωστής γενετικής προδιάθεσης λόγω της ύπαρξης γενετικού νοσήματος, οι ασθενείς θα πρέπει οπωσδήποτε να παραπέμπονται σε ειδικό για γενετική συμβουλευτική, ο οποίος θα σχεδιάσει επί της ουσίας το πλάνο αντιμετώπισης και πρόληψης της πάθησης και των επιπλοκών της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.

American Society of Human Genetics Board of Directors, American College of Medical Genetics Board of Directors Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents.. *Am J Hum Genet* 1995; 57:1233.

Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol*. Jan 2008;33(1):7-39

Attems J, Quass M, Jellinger KA, Lintner F. Topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy and its effect on cognitive decline are influenced by Alzheimer disease pathology. *J Neurol Sci*. 2007;257:49–55

Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001; 135:367.

Bayston,T, Lane, D. Antithrombin mutation database, available at: <www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/is/haemo/coag/antithrombin>. Accessed on June 5, 2007.

Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64.

Björkhem I. Cerebrotendinous xanthomatosis. *Curr Opin Lipidol*. 2013 Aug;24(4):283-7. doi: 10.1097/MOL.0b013e328362df13.

Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33:588–96.

Brouwer JL, Veeger NJ, van der Schaaf W, et al. Difference in absolute risk of venous and arterial thrombosis between familial protein S deficiency type I and type III. Results from a family cohort study to assess the clinical impact of a laboratory test-based classification. *Br J Haematol* 2005; 128:703.

Bugiani O, Giaccone G, Rossi G, Mangieri M, Capobianco R, Morbin M, et al. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis associated with the E693K mutation of APP. *Arch Neurol*. 2010;67:987–95

Cabrejo L, Guyant-Marechal L, Laquerriere A, Vercelletto M, De la Fourniere F, Thomas-Anterion C, et al. Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain*. 2006;129:2966–76

Carter AM, Sachchithananthan M, Stasinopoulos S, et al. Prothrombin G20210A is a bifunctional gene polymorphism. *Thromb Haemost* 2002; 87:846.

Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004

Cestari DM, Weiner DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* 2004; 62:2025–30.

Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009; 8:643.

Chiang EY, Frenette PS. Sick cell vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am*. Oct 2005;19(5):771-84

Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 1998; 79:912–5.

Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008; 112:19.

Danesh J, Lewington S, Thompson SG et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294:1799–809.

de Bruijne EL, Gils A, Guimaraes AH et al. The role of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in arterial thrombosis at young age: the ATTAC study. *J Thromb Haemost* 2009.

de Groot R, Lane DA. Shear tango: dance of the ADAMTS13/VWF complex. *Blood* 2008; 112:1548–1549

Dervenoulas J, Tsirigotis P, Bolas G et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS): treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases. *Ann Hematol* 2000; 79:66–72.

Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138:338.

Dimauro S, Tay S, Mancuso M. Mitochondrial encephalomyopathies: diagnostic approach. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1011:217.

Dreyer Z, MD Cerebrovascular disease in sickle cell disease, Up to date published online 2010

EGEBERG O. INHERITED ANTITHROMBIN DEFICIENCY CAUSING THROMBOPHILIA. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13:516.

Fitches AC, Appleby R, Lane DA, et al. Impaired cotranslational processing as a mechanism for type I antithrombin deficiency. *Blood* 1998; 92:4671.

Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1999; 100:736–42.

Franchini M, Marco Zaffanello b, Dino Veneri treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome *Thrombosis Research* (2006) 118, 177–184

Fransis et al, *Postgrad Med J*. Sep 2007; 83(983): 590–595

Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10:111.

Fukutake T. Young-adult-onset hereditary subcortical vascular dementia: cerebral autosomal recessive arteriosclerosis with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CARASIL). *Rinsho Shinkeigaku* 1999. 39:50–52.

Gaustadnes M, Rüdiger N, Rasmussen K, Ingerslev J. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants. *Thromb Haemost* 2000; 83:554.

Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:30.

Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications inpatients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:16–35.

Guimaraes AH, de Bruijne EL, Lisman T et al. Hypofibrinolysis is a risk factor for arterial thrombosis at young age. *Br J Haematol* 2009;145:115–20 Attia J, Thakkestantian A, Wang Y et al. The PAI-1 4G/5G genepolymorphism and ischemic stroke: an association study and metaanalysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16:173–9.

Haney GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001; 32:1793–9.

Hankey GJ, Algra A, Chen C et al. VITATOPS, the VITamins TO prevent stroke trial: rationale and design of a randomised trial of B-vitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke (NCT00097669) (ISRCTN74743444). *Int J Stroke* 2007; 2:144–50.

Hankey GJ. Is plasma homocysteine a modifiable risk factor for stroke? *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2:26–33.

Hara K, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 360: 1729-1739, 2009.

Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:402–5.

Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;

Hooper WC, Roberts S, Dowling N, et al. The prevalence of the prothrombin gene variant C20209T in African-Americans and Caucasians and lack of association with venous thromboembolism. *Thromb Res* 2006; 118:767.

Hoppe C. Defining stroke risk in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2005; 128:751.

Houge G, Skarbøvik AJ. [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125:1004.

Ikezaki K, Han D H, Kawano T. et al A clinical comparison of definite moyamoya disease between South Korea and Japan. *Stroke* 1997. 28:2513–2517.

JAMA 2002 Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a metaanalysis.; 288:2015–22.

Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm.* 2002;109:813–36

Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. (October 1996). "Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia". *Nature* **383** (6602): 707–10.

Judge D P, Dietz H C. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005. 366:1965–1976.

Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood* 2002; 100:3–10.

Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology* 2006; 66:324.

- Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol* 2010; 85:947.
- Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003; 146:948–57.
- Kirton A, Crone M, Benseler S, Mineyko A, Armstrong D, Wade A, et al. Fibromuscular dysplasia and childhood stroke. *Brain*. Jun 2013;136:1846-56
- Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56:537.
- Koga Y, Akita Y, Nishioka J. et al L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005. 64710–712.712
- Kohler J, Kasper J, Witt I, von Reutern GM. Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke* 1990; 21:1077–80.
- Lee JH, Bacskai BJ, Ayata C. Genetic animal models of cerebral vasculopathies. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;105:25-55. doi: 10.1016/B978-0-12-394596-9.00002-0. Review. PubMed PMID: 22137428; PubMed Central PMCID: PMC3910291
- Lesnik Oberstein SA, Jukema JW, Van Duinen SG, et al. (July 2003). "Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)". *Medicine (Baltimore)* **82**
- Levy GG, Motto DG, Ginsburg D. ADAMTS13 turns 3. *Blood* 2005; 106:11–17.
- Linde CI, Baryshnikov SG, Mazzocco-Spezia A, Golovina VA. Dysregulation of Ca²⁺ + signaling in astrocytes from mice lacking amyloid precursor protein. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;300:C1502–12
- Lonneke M. L. de Lau , Frank W. G. Leebeek, Moniek P. M. de Maat, Peter J. Koudstaal and Diederik W. J. Dippel A review of hereditary and acquired coagulation disorders in the aetiology of ischaemic stroke , World Stroke Organization International Journal of Stroke Vol 5, October 2010, 385–394
- Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H et al. Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7:346–50.
- Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, Fink JK. Cerebrotendinous xanthomatosis: possible higher prevalence than previously recognized. *Arch Neurol*. Sep 2005;62(9):1459-63
- Maclean AV, Woods R, Alderson LM, et al. Spontaneous lobar haemorrhage in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:456.
- Marlar RA, Gausman JN. Protein S abnormalities: a diagnostic nightmare. *Am J Hematol*. May 2011;86(5):418-21
- Martinelli I, Battaglioli T, Tosetto A, et al. Prothrombin A19911G polymorphism and the risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2582.
- McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2:386.
- Meloni G, Proia A, Antonini G et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: prospective neurologic, neuroimaging and neurophysiologic evaluation. *Haematologica* 2001; 86:1194–9.

- Menache D, O'Malley JP, Schorr JB, et al. Evaluation of the safety, recovery, half-life, and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. Cooperative Study Group. *Blood* 1990; 75:33.
- Michiels JJ, Hamulyak K. Laboratory diagnosis of hereditary thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24(4):309-20
- Miletich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med*. Oct 15 1987;317(16):991-6
- Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, et al. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1025.
- Mingozzi F, Legnani C, Lunghi B, et al. A FV multiallelic marker detects genetic components of APC resistance contributing to venous thromboembolism in FV Leiden carriers. *Thromb Haemost* 2003; 89:983.
- Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41:2108.
- Noris M, Bucchioni S, Galbusera M, et al. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1177–1183.
- Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91:288.
- Olin JW, Pierce M. Contemporary management of fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:527.
- Oshima K, Akiyama H, Tsuchiya K, Kondo H, Haga C, Shimomura Y, et al. Relative paucity of tau accumulation in the small areas with abundant Abeta42-positive capillary amyloid angiopathy within a given cortical region in the brain of patients with Alzheimer pathology. *Acta Neuropathol*. 2006;111:510–8
- Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A. et al Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000. 342:673–680.
- Peter F. Zipfela,b, Stefan Heinenc and Christine Skerkaa Thrombotic microangiopathies: new insights and new challenges *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010 19:372–378
- Plomp AS, Toonstra J, Bergen AA, et al. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:1049.
- 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.
- Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346:1133.
- Reich LM¹, Bower M, Key NS. Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia. *Genet Med*. 2003 May-Jun;5(3):133-43.

Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, et al. Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 73:876.

Reitsma PH. Protein C deficiency: from gene defects to disease. *Thromb Haemost* 1997; 78:344.

Rensink AA, de Waal RM, Kremer B, Verbeek MM. Pathogenesis of cerebral amyloid angiopathy. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003;43:207–23.

Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood* 2004; 103:1192.

Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999; 99:999–1004.

Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008; 39:2644.

Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin* 2003; 21:167–92.

Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 79:706.

Santacroce R, Cappucci F, Di Perna P, Sessa F, Margaglione M. Protein Z gene polymorphisms are associated with protein Z plasma levels. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1197–9.

Segers K, Dahlback B, Nicolaes GA. Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thromb Haemost* 2007; 98:530–42.

Smiles AM, Jenny NS, Tang Z, Arnold A, Cushman M, Tracy RP. No association of plasma prothrombin concentration or the G20210A mutation with incident cardiovascular disease: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 2002; 87:614–21.

Soria JM, Almasy L, Souto JC, et al. Linkage analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influences plasma prothrombin levels and risk of thrombosis. *Blood* 2000; 95:2780.

Staton J, Sayer M, Hankey GJ, Cole V, Thom J, Eikelboom JW. Protein Z gene polymorphisms, protein Z concentrations, and ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36:1123–7.

Strater R, Becker S, von Eckardstein A et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood – a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002; 360:1540–5.

Taccone FS, Jeanette SM, Blecic SA. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:169–74.

Taher A, Khalil I, Shamseddine A, et al. High prevalence of Factor V Leiden mutation among healthy individuals and patients with deep venous thrombosis in Lebanon: is the eastern Mediterranean region the area of origin of this mutation? *Thromb Haemost* 2001; 86:723.

Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87:106.

Thanvi B, Robinson T (November 2006). "Sporadic cerebral amyloid angiopathy--an important cause of cerebral haemorrhage in older people". *Age Ageing* 35 (6): 565–71

Trip MD, Smulders YM, Wegman JJ, et al. Frequent mutation in the ABCC6 gene (R1141X) is associated with a strong increase in the prevalence of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 106:773.

Tripodi A, Asti D, Chantarangkul V, Biguzzi E, Mannucci PM. Interference of factor V Leiden on protein S activity: evaluation of a new prothrombin time-based assay. *Blood Coagul Fibrinolysis*. Sep 2007;18(6):543-6

van den Berg J S, Hennekam R C, Cruysberg J R. et al Prevalence of symptomatic intracranial aneurysm and ischaemic stroke in pseudoxanthoma elasticum. *Cerebrovasc Dis* 2000. 10315–319.319

Van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Spilt A, Behloul F, Ferrari MD, Haan J, et al. Cerebral hemodynamics and white matter hyperintensities in CADASIL. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:599–604

van Goor ML, Garcia EG, Leebeek F, Brouwers GJ, Koudstaal P, Dippel D. The plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and PAI-1 levels in ischemic stroke. A case-control study. *Thromb Haemost* 2005; 93:92–6.

Van Goor MP, Dippel DW, Jie KS, de Maat MP, Koudstaal PJ, Leebeek FW. Low protein Z levels but not the protein Z gene G79A polymorphism are a risk factor for ischemic stroke. *Thromb Res* 2008; 123:213–8.

Vasse M, Guegan-Massardier E, Borg JY, Woimant F, Soria C. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischaemic stroke. *Lancet* 2001; 357:933–4.

Vasse M. Protein Z, a protein seeking a pathology. *Thromb Haemost* 2008; 100:548–56.

A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced demographics, trends in mortality and affected births.

Voskaridou E¹, Ladis V, Kattamis A, Hassapopoulou E, Economou M, Kourakli A, Maragkos K, Kontogianni K, Lafioniatis S, Vrettou E, Koutsouka F, Papadakis A, Mihos A, Eftihiadis E, Farmaki K, Papageorgiou O, Tapaki G, Maili P, Theohari M, Drosou M, Kartasis Z, Aggelaki M, Basileiadi A, Adamopoulos I, Lafiatis I, Galanopoulos A, Xanthopoulidis G, Dimitriadou E, Mprimi A, Stamatopoulou M, Haile ED, Tsironi M, Anastasiadis A, Kalmanti M, Papadopoulou M, Panori E, Dimoxenou P, Tsirka A, Georgakopoulos D, Drandrakis P, Dionisopoulou D, Ntalamaga A, Davros I, Karagiorga M; Greek Haemoglobinopathies Study Group. A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced demographics, trends in mortality and affected births. *Ann Hematol*. 2012 Sep;91(9):1451-8. Epub 2012 Apr 19.

Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202–8.

Wang T¹, Baron M, Trump D. An overview of Notch3 function in vascular smooth muscle cells *Prog Biophys Mol Biol*. 2008 Jan-Apr;96(1-3):499-509. Epub 2007 Jul 29.

Wilson PW. Homocysteine and coronary heart disease: how great is the hazard? *JAMA* 2002; 288:2042.

Wityk R J, Zanferrari C, Oppenheimer S. Neurovascular complications of Marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. *Stroke* 2002. 33680–684.684

Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology*. 2000;20:8–22.

Yapijakis C¹, Antoniadi T, Salavoura K, Voumvourakis C, Vairaktaris E. Potential prevention of thromboembolism by genetic counseling and testing for two common thrombophilia mutations. *In Vivo*. 2012 Jan-Feb;26(1):165-72.

Yoshida T, Ouchi A, Miura D, Shimoji K, Kinjo K, Sueyoshi T, Jonosono M, Rajput V. MELAS and reversible vasoconstriction of the major cerebral arteries. *Intern Med*. 2013;52(12):1389-92. Review.

Zanardelli S, Chion AC, Groot E, et al. A novel binding site for ADAMTS13 constitutively exposed on the surface of globular VWF. *Blood* 2009;114:2819–2828.

Zhang X, Halvorsen K, Zhang CZ, et al. Mechanoenzymatic cleavage of the ultralarge vascular protein von Willebrand factor. *Science* 2009; 324:1330–1334.

Zhang YY, Cordato D, Shen Q, Sheng AZ, Hung WT, Chan DK. Risk factor, pattern, etiology and outcome in ischemic stroke patients with cancer: a nested case–control study. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:181–7.

Zhang-Nunes SX, Maat-Schieman ML, van Duinen SG, Roos RA, Frosch MP, Greenberg SM. The cerebral beta-amyloid angiopathies: hereditary and sporadic. *Brain Pathol*. 2006

Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, et al. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood* 1998; 92:1119.