



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αιμορροφιλία: Συμπτώματα, Διάγνωση και Θεραπεία

POST GRADUATE THESIS

Hemophilia: Symptoms, Diagnosis and Treatment

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Ζήση Γεωργία

Zisi Georgia

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Anastasios Kriebardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS
Hemophilia: Symptoms, Diagnosis and Treatment

Zisi Georgia

dml20031

dml20031@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR
ANASTASIOS KRIEBARDIS

SECOND SUPERVISOR
HARA GEORGATZAKOU

THIRD SUPERVISOR
SOTIRIOS FORTIS

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 08/07/2022

Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

2^{ος} Εξεταστής Χαρά Γεωργατζάκου

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ζήση Γεωργία του Αντωνίου, με αριθμό μητρώου dml20031 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση» του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς, είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Ζήση Γεωργία

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική βιβλιογραφική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Βιοϊατρικές Μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση» του τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής το χρονικό διάστημα Φεβρουάριος 2022 – Ιούνιος 2022.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, καθηγητή κ. Αναστάσιο Κριεμπάρδη, καθηγήτρια κ. Χαρά Γεωργατζάκου και καθηγητή κ. Σωτήριο Φόρτη για την ανάθεση και την επίβλεψη της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω κάθε έναν ξεχωριστά για τη συνεχή και αδιάλειπτη υποστήριξη τους καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών, για τις συμβουλές που μου παρείχαν και για όλες τις συζητήσεις που έχουμε μοιραστεί.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστώ ιδιαίτερα τον επιβλέποντα μου κ. Αναστάσιο Κριεμπάρδη που δέχτηκε να με καθοδηγήσει στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Τον ευχαριστώ επίσης για το πολύ ενδιαφέρον θέμα που με βοήθησε να επιλέξω και τελικώς μου ανέθεσε, όπως και για την καθοδήγηση και τη βοήθεια του στη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ηθική ενίσχυση και τη συνεχή υποστήριξη στις επιλογές και τους στόχους μου, γιατί χωρίς την οικογένειά μου δε θα ήμουν σήμερα εδώ να μπορώ να κυνηγώ τους στόχους και τα όνειρά μου

Αφιέρωσεις

Στην οικογένεια μου...

Περίληψη

Η αιμορροφιλία αποτελεί μία από τις πιο σοβαρές και σπάνιες κληρονομικές διαταραχές της αιμόστασης και μεταβιβάζεται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα (για την αιμορροφιλία A και B) και με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (για την αιμορροφιλία C). Η αιμορροφιλία A και B προσβάλλει κυρίως άντρες και οι γυναίκες είναι συνήθως φορείς, αντίθετα η αιμορροφιλία C έχει ισάριθμες περιπτώσεις μεταξύ αντρών και γυναικών. Οι αιμορροφιλιές χαρακτηρίζονται από την έλλειψη ή τη μετάλλαξη των παραγόντων πήξης FVIII, FIX και FXI για τις αιμορροφιλιές A, B και C αντίστοιχα, με την A να αποτελεί το 90% των περιπτώσεων και τη C να είναι η πιο σπάνια. Η συμπτωματολογία εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου, όσο πιο βαριάς μορφής είναι η αιμορροφιλία τόσο εντονότερα είναι τα συμπτώματα των αυθόρμητων αιμορραγιών. Αντίθετα σε ήπιες μορφές αιμορροφιλίας είναι δυνατόν να παρατηρηθεί αιμορραγία μόνο έπειτα από εξαγωγή δοντιού ή κάποια χειρουργική επέμβαση. Η ταχύτητα της διάγνωσης της αιμορροφιλίας είναι σημαντική για την καλύτερη ποιότητα της ζωής του ατόμου και τη βελτιστοποίηση του προσδόκιμου ζωής με χρήση από πολύ νωρίς προφυλακτικής θεραπείας. Στις μέρες μας είναι διαθέσιμες και τεχνικές προγεννητικού ελέγχου σε περιπτώσεις που έχουμε γυναίκα φορέα, έτσι η γυναίκα σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος μπορεί να επιλέξει αν επιθυμεί να τερματίσει την κύηση. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αιμορροφιλίας εξελίσσονται ραγδαία, από τις πρώτες θεραπευτικές προσεγγίσεις ήταν η μετάγγιση αίματος. Σήμερα, η πιο εξελιγμένη θεραπεία είναι η γονιδιακή θεραπεία η οποία προς το παρόν εφαρμόζεται μόνο σε ενήλικες ασθενείς. Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση της αιμορροφιλίας, των συμπτωμάτων, των μεθόδων διάγνωσης και των θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Λέξεις κλειδιά: αιμορροφιλία, αιμόσταση, κληρονομικότητα, FVIII, FIX, FXI

Abstract

Hemophilia is one of the most serious and rare inherited disorders of hemostasis and is inherited by an X-linked recessive character (for hemophilia A and B) and by an autosomal recessive character (for hemophilia C). Hemophilia A and B mainly affects men, and women are usually carriers, in contrast hemophilia C affects both genders the same. Hemophilia is characterized by the absence or mutation of the coagulation factors FVIII, FIX and FXI for hemophilia A, B and C, respectively with the majority of the cases (almost 90%) being hemophilia A and the rarest being hemophilia C. The symptoms depend on the severity of the disease, the more severe the hemophilia, the more severe the symptoms of spontaneous bleeding. In contrast, in mild forms of hemophilia bleeding can occur mainly after a tooth extraction or a reconstructive surgery. The speed of the diagnosis of hemophilia is important for the better quality of life of the patient and the optimization of life expectancy through the usage of prophylactic treatment in the early stages of the disease. Prenatal screening techniques are also available in cases where the mother is a known carrier, so the woman in case of a positive result has the opportunity to choose whether she wants to terminate the pregnancy. The therapeutic approaches used to treat hemophilia are evolving rapidly, one of the first treatments was blood transfusion. Today, the most advanced therapy is gene therapy, which is currently available only for adults. The purpose of this diploma thesis is the literature review of hemophilia, symptoms, diagnostic methods and therapeutic approaches.

Key words: Hemophilia, hemostasis, inheritance, FVIII, FIX, FXI

Πίνακας περιεχομένων

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας	iv
Ευχαριστίες	vi
Αφιερώσεις	vii
Περίληψη	viii
Abstract	ix
Συνομογραφίες	xi
Πρόλογος	1
1. Εισαγωγή	3
1.1. Στοιχεία Γενετικής	3
1.1.1. Αυτοσωμική Υπολειπόμενη Κληρονομικότητα.....	4
1.1.2. Αυτοσωμική Επικρατής Κληρονομικότητα	5
1.1.3. Φυλοσύνδετη Κληρονομικότητα.....	6
1.1.4. Μετάλλαξη (Γονιδιακές μεταλλάξεις και Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες).....	7
1.2. Αιμόσταση	10
1.2.1. Πρωτογενής και Δευτερογενής Αιμόσταση	12
1.2.2. Μηχανισμός Ινωδόλυσης	13
2. Αιμορροφιλία	14
2.1. Αιμορροφιλία Α	14
2.2. Αιμορροφιλία Β.....	18
2.3. Αιμορροφιλία C.....	20
2.4. Διάγνωση	21
2.4.1.Προγεννητική διάγνωση	22
3. Θεραπεία	24
3.1. Ιστορική αναδρομή θεραπευτικών προσεγγίσεων έναντι της αιμορροφιλίας ...	24
3.2. Σύγχρονη Θεραπεία.....	27
3.3. Ποιότητα Ζωής Αιμορροφιλικών	30
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	32

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
AAV	Adeno-associated virus	Ιικός φορέας σχετιζόμενος με αδενοϊό
APCC	Activated Prothrombin Complex Concentrates	Συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλέγματος προθρομβίνης
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time	Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης
DDAVP	Desmopressin Acetate	Δεσμοπρεσσίνη
DNA	Deoxyribonucleic acid	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
FII	Factor II	Παράγοντας II
FIX	Factor IX	Παράγοντας IX
FV	Factor V	Παράγοντας V
FVII	Factor VII	Παράγοντας VII
FVIII	Factor VIII	Παράγοντας VIII
FX	Factor X	Παράγοντας X
FXI	Factor XI	Παράγοντας XI
FXII	Factor XII	Παράγοντας XII
FXIII	Factor XIII	Παράγοντας XIII
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor -1	Αναστολέας το πλασμινογόνου -1
PAI-2	Plasminogen Activator Inhibitor -2	Αναστολέας το πλασμινογόνου -2
PEG	Polyethylene Glycol	πολυαιθυλένογλυκόλη
PT	Prothrombin Time	Χρόνος Προθρομβίνης
rFIX	recombinant FIX	Ανασυνδυασμένος παράγοντας IX
rFVIIa	recombinant activated FVII	Ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VII
rFVIII	recombinant FVIII	Ανασυνδυασμένος παράγοντας VIII
TF	Tissue Factor	Ιστικός Παράγοντας
tPA	Tissue Plasminogen Activator	Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου
TT	Thrombin Time	Χρόνος Θρομβίνης

uPA	Urokinase Plasminogen Activator	Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης
vWF	von Willebrand Factor	Παράγοντας von Willebrand

Πρόλογος

Η αιμορροφιλία αποτελεί μία από τις πιο σοβαρές και σπάνιες κληρονομικές διαταραχές της πήξης του αίματος και μεταβιβάζεται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα (για την αιμορροφιλία A και B) και με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (για την αιμορροφιλία C). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που πάσχουν από αιμορροφιλία είναι άντρες ενώ οι γυναίκες είναι συνήθως φορείς. Ο μηχανισμός που παρουσιάζει διαταραχή στην αιμορροφιλία είναι αυτός της αιμόστασης. Φυσιολογικά η αιμόσταση αποτελεί αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού με σκοπό την παρεμπόδιση της απώλειας του αίματος έπειτα από τον τραυματισμό ενός αγγείου, χωρίς την πρόκληση σοβαρής και μόνιμης βλάβης στο αγγείο. Η αιμορροφιλία A αποτελεί τον κυρίαρχο τύπο αιμορροφιλίας, από τα συνολικά κρούσματα αιμορροφιλίας το 90% πάσχει από τον τύπο A. Η αιμορροφιλία A χαρακτηρίζεται από την έλλειψη του παράγοντα VIII της πήξης του αίματος, η οποία οφείλεται σε γενετική βλάβη του γονιδίου F8. Η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται από τον τύπο της μετάλλαξης του γονιδίου του παράγοντα VIII. Η αιμορροφιλία B χαρακτηρίζεται από την έλλειψη του παράγοντα IX της πήξης του αίματος, η οποία οφείλεται σε γενετική βλάβη του γονιδίου F9. Η αιμορροφιλία C (η πιο σπάνια μορφή αιμορροφιλίας) χαρακτηρίζεται από την έλλειψη του παράγοντα XI της πήξης του αίματος, η οποία οφείλεται σε γενετική βλάβη του γονιδίου F11 (1-5).

Τα συμπτώματα εξαρτώνται από τη βαρύτητα της νόσου η οποία καθορίζεται από τον τύπο της μετάλλαξης του εκάστοτε γονιδίου. Η βαριάς μορφής αιμορροφιλία χαρακτηρίζεται από αυτόματες αιμορραγίες στις αρθρώσεις (αίμαρθρο), οι οποίες δυσκολεύουν την καθημερινότητα του ασθενή και μπορούν να οδηγήσουν σε μόνιμη δυσλειτουργία των αρθρώσεων και σε παράλυση, στους μύες και σε εσωτερικά όργανα. Η μέτριας μορφής αιμορροφιλία χαρακτηρίζεται πιο σπάνια από αυτόματες αιμορραγίες και από αιμορραγίες συνήθως έπειτα από τραυματισμό ή από χειρουργική επέμβαση. Ενώ η ελαφριάς μορφής αιμορροφιλία χαρακτηρίζεται από αιμορραγίες που παρατηρούνται μόνο μετά από τραυματισμό ή χειρουργική επέμβαση (1, 3, 6).

Η ταχύτητα της διάγνωσης της αιμορροφιλίας συμβάλει καθοριστικά στην εξέλιξη της νόσου. Για τη διάγνωση πραγματοποιείται λήψη αίματος στο οποίο προσδιορίζεται η δραστηριότητα των τριών παραγόντων πήξης του αίματος (VIII, IX και XI). Τα τελευταία χρό-

νια έχουν εξελιχθεί ιδιαίτερα οι τεχνικές διάγνωσης της αιμορροφιλίας και σε προγεννητικό επίπεδο ελέγχου, όπου στη 16^η εβδομάδα κύησης (στην περίπτωση που η μητέρα είναι φορέας αιμορροφιλίας) λαμβάνεται δείγμα χοριακών λαχνών και με τεχνικές ανάλυσης DNA κρίνεται αν το έμβρυο είναι αιμορροφιλικό και δίνεται η επιλογή στη μητέρα για διακοπή της κύησης (6).

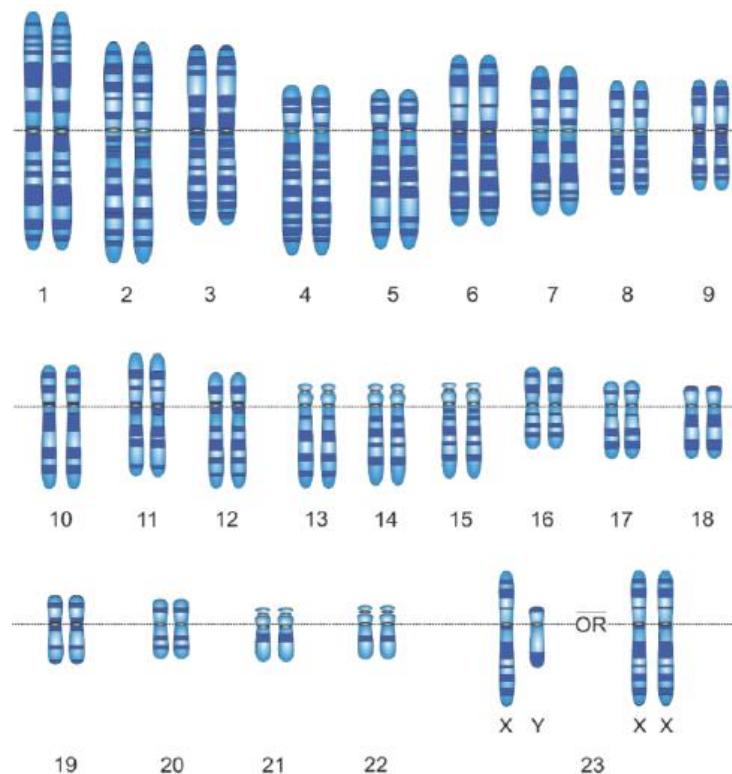
Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις έναντι της αιμορροφιλίας συνεχώς εξελίσσονται, μία από τις πρώτες θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η μετάγγιση αίματος και παραγώνων του σε ασθενείς. Η θεραπεία έναντι της αιμορροφιλίας έχει ως στόχο την αποκατάσταση του παράγοντα πήξης του αίματος που λείπει, ανάλογα με τον τύπο της αιμορροφιλίας γίνεται χορήγηση του αντίστοιχου ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης. Η επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης που θα ακολουθήσει ο ασθενής εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου. Για παράδειγμα σε περίπτωση αιμορραγικού επεισοδίου θα ακολουθηθεί πιο άμεση και επιθετική θεραπευτική προσέγγιση, ενώ για την πρόληψη αιμορραγικού επεισοδίου θα ακολουθηθεί προφυλακτική θεραπεία. Άλλες θεραπείες που έχουν αναπτυχθεί αφορούν τη χρήση αντι-ινωδολυτικών φαρμάκων. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες ερευνητικές ομάδες δείχνουν ενδιαφέρον στην εύρεση γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία, καθώς η ασθένεια αυτή πληροί όλες τις προϋποθέσεις για την ανάπτυξη τέτοιου είδους θεραπείας (7-10).

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση της αιμορροφιλίας, η λεπτομερής ανάλυση των συμπτωμάτων, των τρόπων διάγνωσης της ασθένειας (και σε προγεννητικό επίπεδο) και η ανάλυση των θεραπευτικών προσεγγίσεων.

1. Εισαγωγή

1.1. Στοιχεία Γενετικής

Ο ανθρώπινος οργανισμός αποτελείται από περίπου 3.72×10^{13} κύτταρα (11). Τα σωματικά κύτταρα (διπλοειδή) αποτελούνται συνολικά από 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων, εκ των οποίων τα 22 ζεύγη είναι αυτοσωμικά και το 23^ο ζεύγος είναι το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων (για τις γυναίκες είναι XX και για τους άντρες είναι XY) (εικ. 1). Τα απλοειδή κύτταρα (ωάρια και σπερματοζωάρια) φέρουν τη μισή ποσότητα γενετικού υλικού, συγκεκριμένα φέρουν ένα χρωμόσωμα από το κάθε ζεύγος ομολόγων (12).



Εικόνα 1: Τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων του ανθρώπινου γονιδιώματος και τα φυλετικά χρωμοσώματα XY για τους άντρες και XX για τις γυναίκες (13).

Τα χρωμοσώματα είναι μία οργανωμένη δομή DNA και πρωτεϊνών. Στα σωματικά κύτταρα τα χρωμοσώματα κάθε ζεύγους ονομάζονται ομόλογα, αυτά προέρχονται ένα από τη μητέρα και ένα χρωμόσωμα από τον πατέρα. Το DNA απαρτίζεται από οργανωμένες λειτουργικές μονάδες, τα γονίδια, στα οποία περιέχονται όλες οι πληροφορίες που καθορίζουν τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού. Όλα τα κληρονομικά χαρακτηριστικά ελέγχονται από τα γονίδια καθώς αυτά φέρουν την αναγκαία πληροφορία για την παραγωγή και τη λειτουργία όλων των πρωτεϊνών του οργανισμού (12). Σύμφωνα με μελέτες ο

ανθρώπινος οργανισμός έχει περίπου 30.000 – 40.000 γονίδια που κωδικοποιούν διαφορετικές πρωτεΐνες (14).

Υπάρχουν περίπου 4.000 ασθένειες οι οποίες κληρονομούνται μονογονιδιακά (δηλ. οφείλονται σε αλλαγές ενός μόνο γονιδίου) στον άνθρωπο. Οι περισσότερες από αυτές είναι ιδιαιτέρως σπάνιες και αρκετές από αυτές είναι τόσο σοβαρές που μπορούν να οδηγήσουν σε πρόωρο θάνατο. Κάθε χρόνο ο συνολικός αριθμός των ατόμων που προσβάλλεται από γενετικές ασθένειες αντιστοιχεί στο 2% των γεννήσεων. Οι περισσότερες κληρονομικές διαταραχές διατηρούνται στον πληθυσμό από τη μετάβαση τους από τους γονείς στα παιδιά. Ωστόσο, υπάρχουν και γενετικές διαταραχές οι οποίες δεν προκύπτουν κληρονομικά αλλά κατά τη δημιουργία των γαμετών ή κατά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου προκύπτουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες (12).

Τα πρότυπα κληρονόμησης ταξινομούνται σύμφωνα με τον Mendel στις εξής κατηγορίες:

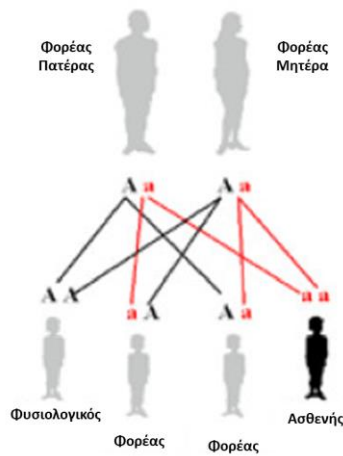
- Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα
- Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα
- Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα

1.1.1. Αυτοσωμική Υπολειπόμενη Κληρονομικότητα

Κληρονομικές ασθένειες οι οποίες προκαλούνται από υπολειπόμενα αλληλόμορφα των γονιδίων εμφανίζονται όταν ένα άτομο φέρει το αλληλόμορφο και στα δύο ομόλογα χρωμοσώματα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ασθένειας που κληρονομείται με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα είναι η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η οποία εκδηλώνεται όταν ένα άτομο έχει κληρονομήσει και τα δύο αντίγραφα του ίδιου μεταλλαγμένου αλληλόμορφου για ένα από τα γονίδια της β αλυσσού της αιμοσφαιρίνης. Άτομα τα οποία φέρουν μόνο το ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο δε νοσούν και ονομάζονται φορείς γιατί ενώ οι ίδιοι δε φέρουν συμπτώματα και δεν πάσχουν μπορούν να μεταβιβάσουν το αλληλόμορφο στα παιδιά τους. Οι απόγονοι θα πάσχουν μόνο αν και οι δύο γονείς φέρουν τουλάχιστον ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο και κληρονομήσουν το μη φυσιολογικό και από τους δύο γονείς (εικ. 2) (12, 15).

Η πιο σπάνια μορφή αιμορροφιλίας είναι η αιμορροφιλία C, σε αντίθεση με την αιμορροφιλία A και B, η C κληρονομείται με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Το γονίδιο στο οποίο οφείλεται η αιμορροφιλία C εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 4, και εμφανίζεται σε ίδια αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών. Από γονείς φορείς υπάρχει 25%

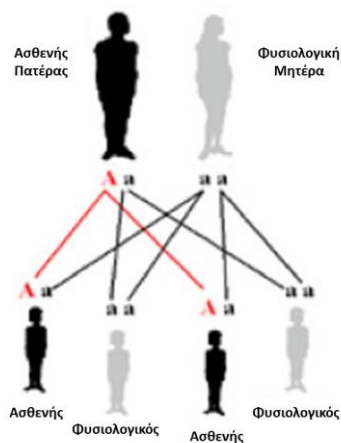
πιθανότητα να προκύψει παιδί ασθενής, κατά 50% υγιές παιδί φορέας και κατά 25% υγιές παιδί που δε φέρει κανένα αλληλόμορφο.



Εικόνα 2: Χαρακτηριστικά αυτοσωμικής υπολειπόμενης κληρονομικότητας (16).

1.1.2. Αυτοσωμική Επικρατής Κληρονομικότητα

Κληρονομικές ασθένειες οι οποίες οφείλονται σε επικρατές αλληλόμορφο ενός γονιδίου εμφανίζονται όταν ένα άτομο φέρει έστω και ένα μη φυσιολογικό αλληλόμορφο, στην περίπτωση αυτή το άτομο πάσχει από την εν λόγω ασθένεια. Στην περίπτωση γονέων όπου ο ένας πάσχει ενώ ο άλλος είναι υγιής κατά 50% το παιδί που θα προκύψει θα πάσχει και αυτό και θα φέρει ένα παθολογικό αλληλόμορφο. Μία από τις πιο γνωστές ασθένειες που κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο είναι η νόσος του Huntington, η οποία είναι μια νευροεκφυλιστική νόσος. Άτομα τα οποία φέρουν ένα μη φυσιολογικό αλληλόμορφο (ετερόζυγα) θα εμφανίσουν την ασθένεια αργότερα στη ζωή τους, σε αντίθεση με τα άτομα που φέρουν δύο μη φυσιολογικά αλληλόμορφα (ομόζυγα) που εμφανίζουν στα πρώτα χρόνια της ζωής τους την εν λόγω ασθένεια (εικ. 3) (15).



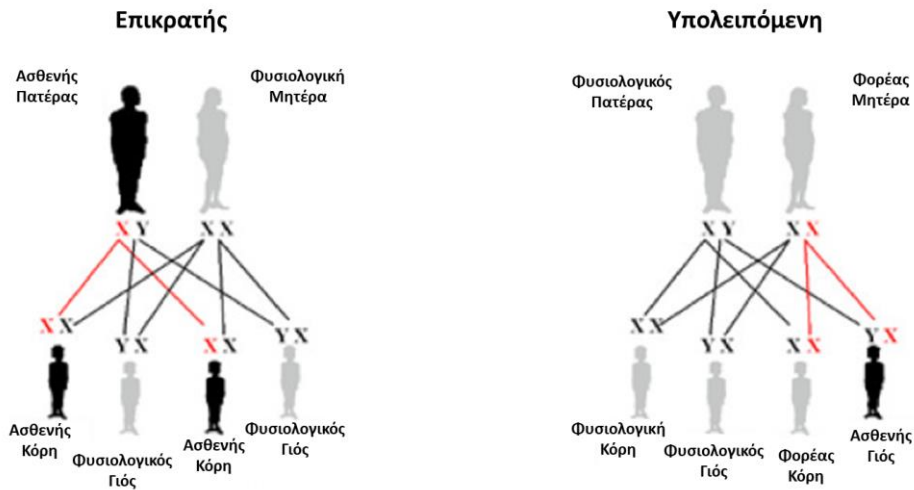
Εικόνα 3: Χαρακτηριστικά Αυτοσωμικής επικρατής κληρονομικότητας (16).

1.1.3. Φυλοσύνδετη Κληρονομικότητα

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, από τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων στον άνθρωπο τα 22 είναι αυτοσωμικά και το 23^ο ζεύγος είναι αυτό που καθορίζει το φύλλο, φυλετικά χρωμοσώματα (XX για τις γυναίκες και XY για τους άντρες). Οι μονογονιδιακές ασθένειες που οφείλονται σε γονίδια που βρίσκονται στα φυλετικά χρωμοσώματα ακολουθούν διαφορετικά μοτίβα κληρονομικότητας από εκείνες που εντοπίζονται στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα. Η διαφορά αυτή οφείλεται στη γενετική διάκριση μεταξύ των αρσενικών και των θηλυκών ατόμων. Επομένως όταν μία ασθένεια οφείλεται σε φυλοσύνδετο υπολειπόμενο γονίδιο οι γυναίκες αν φέρουν μόνο ένα μη φυσιολογικό αλληλόμορφο είναι φορείς και δε νοσούν, αντίθετα οι άντρες επειδή φέρουν μόνο ένα X χρωμόσωμα, αν φέρουν ένα μη φυσιολογικό αλληλόμορφο πάσχουν. Για το λόγο αυτό οι άντρες είναι πολύ πιο πιθανό να προσβληθούν από φυλοσύνδετες υπολειπόμενες ασθένειες συγκριτικά με τις γυναίκες (εικ. 4) (15).

Η αιμορροφιλία A είναι ένα από τα πιο γνωστά παραδείγματα φυλοσύνδετης υπολειπόμενης ασθένειας. Η εμφάνιση της νόσου οφείλεται στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα VIII της πήξης του αίματος και εντοπίζεται στο X χρωμόσωμα. Οι άντρες που φέρουν το μη φυσιολογικό αλληλόμορφο του παράγοντα VIII είναι ασθενής αιμορροφιλίας A. Αντίθετα οι γυναίκες είναι πιο σπάνιο να πάσχουν από αιμορροφιλία A καθώς για να πάσχουν από θα πρέπει να είναι ομόζυγες στο μη φυσιολογικό αλληλόμορφο του γονιδίου του παράγοντα VIII, στην περίπτωση που είναι ετερόζυγες είναι φορείς και μπορούν

να μεταβιβάσουν το μη φυσιολογικό αλληλόμορφο στους απογόνους τους. Η αιμορροφιλία Β ακολουθεί τον ίδιο τρόπο κληρονομικότητας με την Α, με τη διαφορά ότι η αιμορροφιλία Β οφείλεται στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα ΙΧ της πήξης του αίματος (3, 15).



Εικόνα 4: Χαρακτηριστικά φυλοσύνδετης κληρονομικότητας (16).

1.1.4. Μετάλλαξη (Γονιδιακές μεταλλάξεις και Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες)

Ως μετάλλαξη ορίζεται η μετατροπή του γενετικού υλικού (DNA) ενός οργανισμού. Οι αλλαγές αυτές στο γονιδίωμα ενός οργανισμού μπορεί να είναι ποιοτικές ή ποσοτικές, δηλαδή μπορεί να προκύψουν έπειτα από την αλλαγή του αριθμού των βάσεων (προσθήκη ή έλλειψη) είτε από την αντικατάσταση μίας βάσης με κάποια άλλη. Οι αλλαγές αυτές ονομάζονται γονιδιακές μεταλλάξεις, όταν οι αλλαγές αυτές αφορούν ένα ολόκληρο χρωμόσωμα ονομάζονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες (12). Μία από τις πιο γνωστές χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποτελεί το Σύνδρομο Down ή αλλιώς η Τρισωμία 21 (17). Η συχνότητα εμφάνισης γονιδιακών μεταλλάξεων και χρωμοσωμικών μεταλλάξεων στον πληθυσμό είναι αντίστοιχη. Ανάλογα με το μέγεθος και την περιοχή εντοπισμού της κάθε μετάλλαξης οι φαινοτυπικές επιπτώσεις ποικίλουν από ιδιαίτερως ανεπαίσθητες, όπου χρειάζονται εξειδικευμένες βιοχημικές τεχνικές ώστε να εντοπιστεί ο τόπος και ο τύπος της μετάλλαξης, και από σοβαρές όπου οι μορφολογικές ανωμαλίες που φέρει το άτομο είναι εμφανείς και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν μέχρι και τον πρόωρο θάνατο (18).

Οι μεταλλάξεις μπορεί να λάβουν χώρα σε οποιοδήποτε στάδιο της ζωής ενός ατόμου, είτε σε γεννητικά κύτταρα (γεννητικές μεταλλάξεις) είτε σε σωματικά κύτταρα (σωματικές μεταλλάξεις). Οι μεταλλάξεις αυτές μπορούν να προκληθούν από διάφορους παράγοντες, όπως από διάφορους τύπους ακτινοβολίας (π.χ. ηλιακή ακτινοβολία, ακτίνες Χ), από την επίδραση μεταλλαξιογόνων παραγόντων (π.χ. επίδραση κάποιας χημικής ένωσης) αλλά και από λάθη που προκύπτουν και την αντιγραφή και επιδιόρθωση του DNA (19).

Οι γονιδιακές μεταλλάξεις είναι οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με την αλλαγή ενός μόνο γονιδίου που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός νέου αλληλόμορφου. Η αλλαγή αυτή μπορεί να επέλθει από την αντικατάσταση, αφαίρεση ή προσθήκη ενός ή περισσότερων νουκλεοτιδίων στις περιοχές του DNA που κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Από το σύνολο του DNA το 80% περίπου δεν κωδικοποιεί τη βιοσύνθεση πρωτεϊνών, επομένως οι αλλαγές που πραγματοποιούνται σε περιοχές που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες συνήθως δεν οδηγούν σε διαφορετικό φαινότυπο (σιωπηλές μεταλλάξεις) (20). Αλλαγές στην αλληλουχία των βάσεων του DNA οι οποίες οδηγούν σε αλλαγή του μεταφραστικού πλαισίου του γενετικού κώδικα έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή ελαττωματικών πρωτεϊνών.

Ο αριθμός των α-αμινοξέων που συγκροτούν τις πρωτεΐνες είναι είκοσι και ο αριθμός των νουκλεοτιδίων που συγκροτούν το RNA είναι τέσσερα. Τα τέσσερα νουκλεοτίδια συνδυαζόμενα ανά τρία δίνουν συνολικά 64 διαφορετικές τριπλέτες (κωδικόνια), οι οποίες αντιστοιχούν σε διαφορετικά αμινοξέα, ο γενετικός κώδικας ονομάζεται κώδικας τριπλέτας. (βλ. εικ. 5) Ένα βασικό χαρακτηριστικό του γενετικού κώδικα είναι ότι διαθέτει κωδικόνιο έναρξης και κωδικόνια λήξης. Σε όλους τους οργανισμούς το κωδικόνιο έναρξης είναι το AUG, το οποίο κωδικοποιεί το αμινοξύ μεθειονίνη, ενώ τα κωδικόνια λήξης είναι τα UGA, UAG, UAA τα οποία δεν κωδικοποιούν κάποιο αμινοξύ και σηματοδοτούν τη λήξη της πρωτεϊνσύνθεσης (12, 18).

2^η Βάση του Κωδικονίου

	U	C	A	G		
1 ^η Βάση του Κωδικονίου	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G
					3 ^η Βάση του Κωδικονίου	

Εικόνα 5: Ο γενετικός κώδικας (18).

Μία μετάλλαξη δεν καθίσταται πάντα ικανή να οδηγήσει στη βιοσύνθεση μη φυσιολογικής πολυπεπτιδικής αλυσίδας (πρωτεΐνης), διότι ο γενετικός κώδικας είναι εκφυλισμένος. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 5 ένα αμινοξύ μπορεί να κωδικοποιηθεί από περισσότερα από ένα κωδικόνια (τριπλέτες), τα κωδικόνια που κωδικοποιούν το ίδιο αμινοξύ ονομάζονται συνώνυμα. Μεταλλάξεις οι οποίες δεν οδηγούν σε διαφοροποίηση της αλληλουχίας των αμινοξέων καλούνται σιωπηλές (12, 20). Το DNA των ευκαρυωτικών οργανισμών αποτελείται από περιοχές που μεταγράφονται και μεταφράζονται, τα εξώνια, και από περιοχές που μεταγράφονται αλλά δε μεταφράζονται, τα ιντρόνια. Τα ιντρόνια αποτελούν περίπου το 90% του DNA στον άνθρωπο (12).

Η αιμορροφιλία είναι μία από τις πιο γνωστές ασθένειες που οφείλεται σε γονιδιακές μεταλλάξεις. Συγκεκριμένα η αιμορροφιλία Α οφείλεται σε μετάλλαξη που εντοπίζεται στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα VIII της πήξης του αίματος στο Χ χρωμόσωμα. Δεν υπάρχει συγκεκριμένος τύπος μετάλλαξης που χαρακτηρίζει την αιμορροφιλία Α, όμως ανάλογα με τον τύπο της μετάλλαξης καθορίζεται η σοβαρότητα της νόσου, ο πιο συχνός τύπος μετάλλαξης είναι η αναστροφή του ιντρονίου 22 (1). Η αιμορροφιλία Β οφείλεται σε μετάλλαξη που εντοπίζεται στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα IX της πήξης του αίματος στο Χ χρωμόσωμα. Σύμφωνα με μελέτες έχουν καταγραφεί περισσότερες από 1.000 διαφορετικές μεταλλάξεις στον γονίδιο του παράγοντα IX (21). Η αιμορροφιλία C οφείλεται σε μετάλλαξη που εντοπίζεται στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα XI της πήξης του αίματος και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 4. Σε ποσοστό μεγαλύτερο

από 90% οι μεταλλάξεις που εντοπίζονται στην αιμορροφιλία C αφορούν τον πρόωρο τερματισμό της πρωτεϊνοσύνθεσης και την έκφραση μη φυσιολογικής πρωτεΐνης η οποία είναι ελλαττωματική ως προς την ποσότητα έκκρισής της (2).

1.2. Αιμόσταση

Ο μηχανισμός της αιμόστασης είναι ζωτικής σημασίας για τον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς η διαδικασία της αιμόστασης αποτρέπει την ανεξέλεγκτη απώλεια αίματος έπειτα από τον τραυματισμό ενός αγγείου. Η αιμόσταση επιτρέπει στον οργανισμό να κλείσει ένα τραυματισμένο αιμοφόρο αγγείο, να διατηρήσει τη ρευστότητα του αίματος και μετά την αποκατάσταση της αγγειακής ακεραιότητας να απομακρύνει τους σχηματισμένους θρόμβους αίματος (22).

Η αιμόσταση είναι ένας εξαιρετικά συντηρημένος μηχανισμός από τα ψάρια-ζέβρες μέχρι τον άνθρωπο η πήξη του αίματος έχει εξέχοντα ρόλο. Ο αρχαίος φιλόσοφος Πλάτωνας ήταν ο πρώτος που παρατήρησε ότι η απομάκρυνση του αίματος από τη θερμότητα του ανθρώπινου σώματος οδηγεί στο σχηματισμό ινών. Επιπλέον, ο Πλάτωνας πρώτος αναφέρθηκε στην έννοια του ινώδους, όπου σήμερα αποτελεί μία βασική πρωτεΐνη της πήξης του αίματος, καθώς συμβάλει στη δημιουργία των ινών αυτών. Αργότερα, το 1865, ανακαλύφθηκαν τα αιμοπετάλια καθώς και ο ρόλος τους στην αιμόσταση. Η πλειοψηφία των παραγόντων που συμμετέχουν στην αιμόσταση ανακαλύφθηκαν τον 20^ο αιώνα. Στην αρχή του 20^{ου} αιώνα το μοντέλο της πήξης του αίματος αποτελούνταν από συνολικά τέσσερις παράγοντες, οι οποίοι όμως δεν ήταν αρκετοί για να εξηγήσουν το φαινόμενο. Στα μέσα του 20^{ου} αιώνα είχε χαρακτηριστεί το μεγαλύτερο ποσοστό των παραγόντων που συμμετέχουν στην αιμόσταση, καθώς και ότι η ανεπάρκεια κάποιων από αυτών των παραγόντων συνδεόταν με αιμορραγικές ασθένειες, όπως η ανεπάρκεια του παράγοντα VIII στην αιμορροφιλία A και η ανεπάρκεια του παράγοντα IX στην αιμορροφιλία B. Τη δεκαετία του 1960 ομάδες ερευνητών κατασκεύασαν το κυτταρικό μοντέλο πήξης του αίματος το οποίο μοιάζει με καταρράκτη. Στο μοντέλο αυτό κάθε παράγοντας πήξης του αίματος αποτελείται από ένα προένζυμο το οποίο μετατρέπεται σε ενεργό ένζυμο από τον προηγούμενο ενεργοποιημένο παράγοντα πήξης, το ενεργό ένζυμο με τη σειρά του καταλύει την ενεργοποίηση του επόμενου παράγοντα πήξης στον καταρράκτη αυτόν. Στην αιμόσταση υπάρχουν δύο διαφορετικές οδοί (καταρράκτες) που συγκλίνουν στην ενεργοποίηση του παράγοντα X, η ενδογενής οδός και η εξωγενής οδός (βλ. εικ. 6) (22).

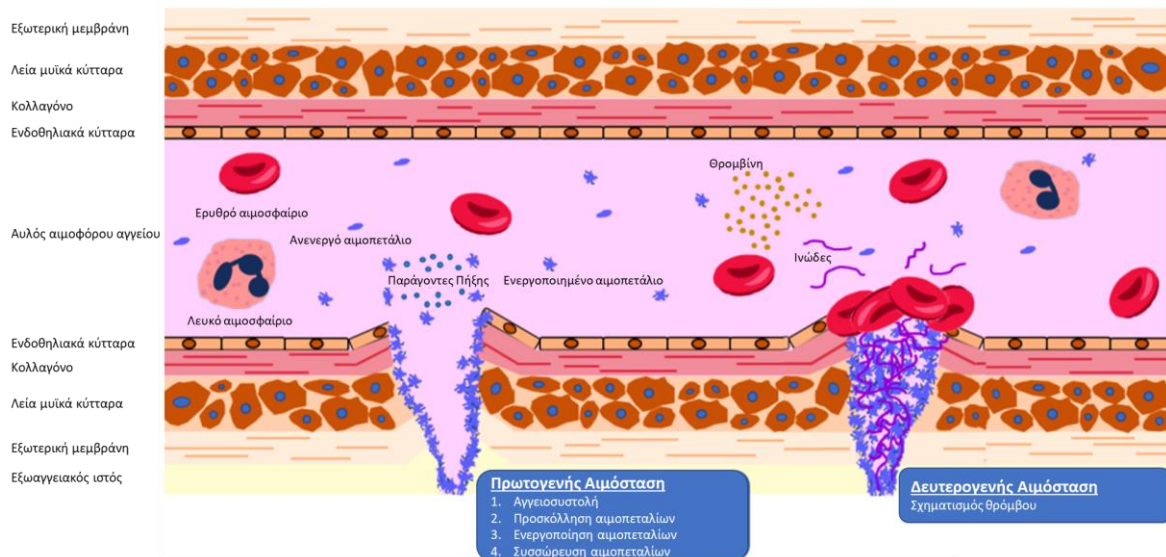
1.2.1. Πρωτογενής και Δευτερογενής Αιμόσταση

Η πρωτογενής αιμόσταση περιλαμβάνει την αγγειοσύσπαση και την προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων στο τραυματισμένο ενδοθήλιο. Η δευτερογενής αιμόσταση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξης του αίματος και τη συσσώρευση περισσότερων αιμοπεταλίων με σκοπό τη δημιουργία ενός σταθερού θρόμβου ινώδους.

Ειδικότερα, κατά την πρωτογενή αιμόσταση έχουμε την τοπική έκλυση ενεργών αγγειοδραστικών ουσιών που προκαλούν αγγειοσύσπαση που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αίματος. Εξαιτίας της αγγειακής βλάβης που έχει προκύψει, η υπενδοθηλιακή στιβάδα (λεπτή στιβάδα συνδετικού ιστού η οποία περιβάλλει τα ενδοθηλιακά κύτταρα) και διάφορες προπηκτικές πρωτεΐνες, όπως ο ιστικός παράγοντας TF και το κολλαγόνο, εκτίθενται και έρχονται σε άμεση επαφή με το αίμα. Τα αιμοπετάλια προσδένονται στον εκτεθειμένο παράγοντα Willebrand (vWF), ο οποίος εντοπίζεται στο υπενδοθήλιο, έτσι τα αιμοπετάλια σχηματίζεται η αιμοπεταλιακή προσκόλληση, δηλαδή ένα στρώμα αιμοπεταλίων πάνω από το εκτεθειμένο υπενδοθήλιο. Στη συνέχεια τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται μέσω των αντίστοιχων υποδοχέων που διαθέτουν, η οποία ενεργοποίηση οδηγεί στην τοπική αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, στην ενεργοποίηση του ινωδογόνου και στην αιμοπεταλιακή συσσώρευση (22, 24, 25).

Η έκθεση του ιστικού παράγοντα TF στο υπενδοθήλιο και στο τραυματισμένο ενδοθήλιο αποτελεί την έναρξη της δευτερογενούς αιμόστασης. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως ο TF ενεργοποιεί τον παράγοντα VIIa, ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί τον παράγοντα Xa. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας Xa ενεργοποιεί τον παράγοντα II (προθρομβίνη) σε IIa (θρομβίνη). Η αύξηση της θρομβίνης οδηγεί σε ενίσχυση των διαφόρων αντιδράσεων της πήξης του αίματος, μέσω της ενεργοποίησης διαφόρων παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων VIII, IX και XI. Μεταξύ αυτών των αντιδράσεων ανήκει και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, που έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του παράγοντα V σε Va. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας IXa προσδέεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIIIa μαζί με τον ενεργοποιημένο παράγοντα IXa μετατρέπει μεγάλες ποσότητες ενεργοποιημένου παράγοντα Xa, ο οποίος εντοπίζεται μαζί με τον ενεργοποιημένο παράγοντα Va στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Η συνύπαρξη των ενεργοποιημένων παραγόντων Xa και Va στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής

θρομβίνης η οποία καταλύει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες, με τελικό στάδιο το σχηματισμό του θρόμβου. (βλ. εικ. 7) Για την σταθεροποίηση του σχηματισμένου θρόμβου απαραίτητη είναι η δράση του ενεργοποιημένου παράγοντα XIIIa, του οποίου η ενεργοποίηση καταλύεται επίσης από τη θρομβίνη (22, 24, 25).



Εικόνα 7: Τα στάδια της δημιουργίας θρόμβου.

(Πηγή: <https://www.xn--mxaafdcskbbdjf5cbbqjk8acaf.gr/wp-content/uploads/2020/10/coag-Hemostasis-e1597101665568.png>)

1.2.2. Μηχανισμός Ινωδόλυσης

Το τελικό στάδιο της διαδικασίας της πήξης του αίματος είναι η ινωδόλυση, δηλαδή η διάλυση του θρόμβου και η αποκατάσταση της φυσιολογικής μορφολογίας του αγγείου. Ο ινωδολυτικός μηχανισμός πυροδοτείται με την έκλυση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, tPA) και του ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (urokinase plasminogen activator, uPA). Οι ενεργοποιητές tPA και uPA μετατρέπουν το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, η οποία καταλύει τη διάσπαση του ινώδους σε διαλυτά προϊόντα (βλ. εικ. 6) (26).

Η ρύθμιση του αιμοστατικού και του ινωδολυτικού μηχανισμού είναι ζωτικής σημασίας, για το λόγο αυτό οι διαδικασίες αυτές ρυθμίζονται από ειδικούς αναστολείς έτσι ώστε να αποτραπεί η καθολική ενεργοποίηση και η παθολογική επέκταση των φαινομένων αυτών. Η αιμόσταση ρυθμίζεται με τρεις κύριους μηχανισμούς, την αντιθρομβίνη, μέσω της οδού της πρωτεΐνης C, μέσω της δράσης της πρωτεΐνης HCII (heparin cofactor II)

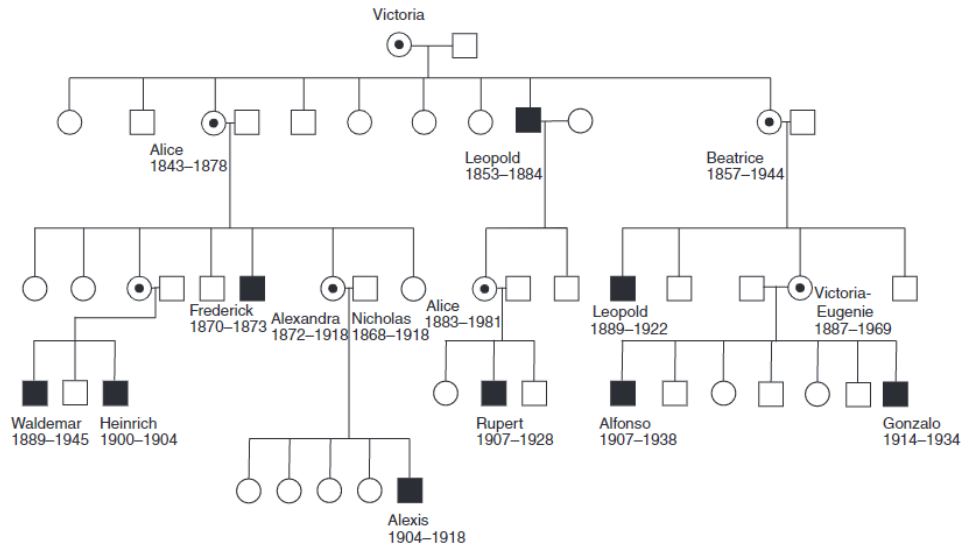
και μέσω της αναστολής του ιστικού παράγοντα TF (22). Οι αναστολείς του ινωδολυτικού μηχανισμού χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και τους αναστολείς της πλασμίνης, δηλαδή της ενεργοποιημένης μορφής του ενζύμου. Ο αναστολέας του πλασμινογόνου 1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1) αναστέλλει κυρίως τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου tPA και ο αναστολέας του πλασμινογόνου 2 (Plasminogen Activator Inhibitor-2, PAI-2) αναστέλλει κυρίως τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης uPA. Η πλασμίνη αναστέλλεται από την πρωτεΐνη α2-αντιπλασμίνη (26).

2. Αιμορροφιλία

Η αιμορροφιλία αποτελεί μία από τις πιο σοβαρές και σπάνιες κληρονομικές διαταραχές της πήξης του αίματος και μεταβιβάζεται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα (για την αιμορροφιλία A και B) και με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (για την αιμορροφιλία C). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που πάσχουν από αιμορροφιλία είναι άντρες ενώ οι γυναίκες είναι συνήθως φορείς. Ο μηχανισμός που παρουσιάζει διαταραχή στην αιμορροφιλία είναι αυτός της αιμόστασης. Η αιμορροφιλία A αποτελεί τον κυρίαρχο τύπο αιμορροφιλίας, από τα συνολικά κρούσματα αιμορροφιλίας το 90% πάσχει από τον τύπο A (1-4).

2.1. Αιμορροφιλία A

Η αιμορροφιλία A είναι γνωστή και ως η νόσος των βασιλέων, με τη διασημότερη φορέα της αιμορροφιλίας να είναι η βασίλισσα Βικτώρια. Το 1853 η βασίλισσα Βικτώρια απέκτησε ένα γιο τον Λεοπόλδο ο οποίος ήταν αιμορροφιλικός και πέθανε σε ηλικία 31 ετών έπειτα από μετατραυματική εγκεφαλική αιμορραγία. Οι θυγατέρες τις βασίλισσας Βικτωρίας, η Βεατρίκη και η Αλίκη, ήταν επίσης φορείς της αιμορροφιλίας και μεταβίβασαν τη νόσο κυρίως στα αρσενικά εγγόνια και δισέγγονα της βασίλισσας Βικτωρίας (βλ. εικ. 8) (27, 28).



Εικόνα 8: Η αιμορροφιλία στη βασιλική οικογένεια (28).

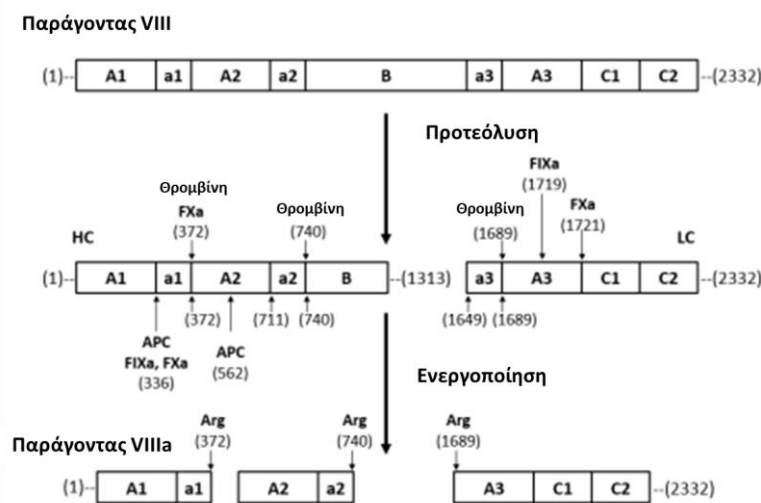
Η αιμορροφιλία Α μεταβιβάζεται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η αιμορροφιλία Α οφείλεται σε βλάβη του γονιδίου F8 του Χ χρωμοσώματος, το οποίο κωδικοποιεί τον παράγοντα VIII της πήξης του αίματος, με αποτέλεσμα την πλήρη ή μερική έλλειψη του παράγοντα ή τη δυσλειτουργία του τμήματος του παράγοντα που συνδέεται με την πήξη (1, 3). Παρουσιάζεται περίπου σε 2 έως 1,48 περιπτώσεις στο 1 εκατομμύριο το χρόνο και 1 στους 5000 άντρες που γεννιούνται κάθε χρόνο νοσεί (29, 30).

Το γονίδιο F8 εντοπίζεται στην περιοχή Χq28 και εκτείνεται σε 186kb, αποτελείται από 26 εξόνια και η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί έχει μέγεθος περίπου 300kDa. Το γονίδιο F8 είναι διαφορετικό από άλλα καθώς μέσα στο ιντρόνιο 22 εμπεριέχονται δύο επιπλέον γονίδια τα F8A και F8B. Στο ιντρόνιο 22 εντοπίζεται η περιοχή CpG, η οποία έχει το ρόλο του προαγωγέα δύο κατευθύνσεων προς τα γονίδια F8A και F8B. Το γονίδιο F8B περιλαμβάνει το εξόνιο 5' το οποίο βρίσκεται μέσα στα εξόνια 23-26 του γονιδίου F8. Το εξόνιο 5' κωδικοποιεί μια μικρή πρωτεΐνη αποτελούμενη από 8 αμινοξέα, η οποία περιλαμβάνει τμήμα του παράγοντα VIII και συγκεκριμένα την περιοχή σύνδεσης των φωσφολιπιδίων (3, 31, 32).

Το γονίδιο F8 αποτελείται από περίπου 9000 βάσεις και περιλαμβάνει μια μικρή 5' αμετάφραστη περιοχή αποτελούμενη από περίπου 150 βάσεις, ένα ανοικτό πλαίσιο ανάγνωση μαζί με το κωδικόνιο λήξης μεγέθους περίπου 7000 βάσεων και από μία ιδιαίτερα μεγάλη 3' αμετάφραστη περιοχή αποτελούμενη από περίπου 1800 βάσεις. Η τελική ώριμη

πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης του γονιδίου F8 αποτελείται από 2332 αμινοξέα και οργανώνεται σε διακριτές δομές (32).

Ο παράγοντας VIII αποτελείται από μία πολυπεπτιδική αλυσίδα μήκους 2332 αμινοξέων, η οποία χωρίζεται σε τρεις A περιοχές, σε μία B περιοχή και σε δύο C περιοχές (A1-A2-B-A3-C1-C2). Οι περιοχές A1 (336 αμινοξέα) και A2 (337 αμινοξέα) βρίσκονται στη βαριά αλυσίδα ενώ η A3 (329 αμινοξέα) εντοπίζεται στην ελαφριά αλυσίδα. Κάθε μία από τις δομές A περιέχουν υψηλά συντηρημένες δομές β-βαρελιού, οι οποίες αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους. Η περιοχή B διαχωρίζει την A2 και A3 περιοχή του παράγοντα VIII, η λειτουργία της δεν είναι πλήρως κατανοητή και φαίνεται να μην έχει βασικό ρόλο στη δραστηριότητα του παράγοντα VIII, αφού κατά την ενεργοποίηση του παράγοντα η περιοχή B αποκόπτεται. Η περιοχή C1 και C2 αποτελούνται από 153 και 160 αμινοξέα αντίστοιχα. Η περιοχή C2 είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση των φωσfolιπιδίων στον παράγοντα VIII, περιέχει θέσεις δέσμησης με θρομβίνη και τον ενεργοποιημένο παράγοντα Xa (33). Η ενεργοποίηση του παράγοντα VIII επιτυγχάνεται μέσω της δράσης της θρομβίνης και του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa στις θέσεις Arg372 και Arg1689 (βλ. εικ. 9) (34).



Εικόνα 9: Η ενεργοποίηση του παράγοντα VIII. Μέσω πρωτεόλυσης η περιοχή B αποκόπτεται και ακολουθεί η ενεργοποίηση του παράγοντα VIII μέσω της δράσης της θρομβίνης και του παράγοντα Xa στις θέσεις Arg372 και Arg1689 (33).

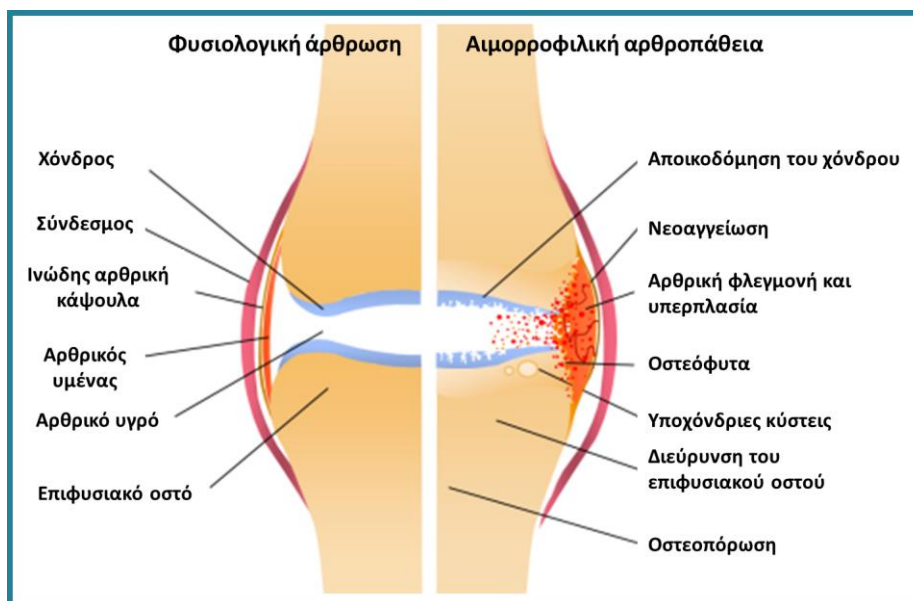
Ο ιδιαίτερα μεγάλος αριθμός και η ποικιλία των γενετικών μεταλλάξεων που παρατηρούνται στο γονίδιο F8 οφείλονται στο μεγάλο μέγεθος του γονιδίου. Οι μεταλλάξεις που παρατηρούνται είναι κατηγοριοποιημένες σε σημειακές μεταλλάξεις και ελλείψεις,

σε προσθήκη τμήματος γονιδίου και σε αναστροφή τμήματος γονιδίου, ιδιαίτερα του ιντρονίου 22 και του ιντρονίου 1 (1).

Η αναστροφή του ιντρονίου 22 αποτελεί την πιο κοινή μετάλλαξη η οποία προκαλεί σοβαρή αιμορροφιλία, συγκεκριμένα το 40% των ατόμων που πάσχουν από σοβαρής μορφής αιμορροφιλία παρουσιάζουν αναστροφή του ιντρονίου 22 στο γονίδιο F8. Ένα χαρακτηριστικό αυτής της μετάλλαξης είναι ότι εμφανίζεται κατά τη μείωση στα άρρενα γαμετοκύτταρα. Η μετάλλαξη αυτή οδηγεί σε διαταραγμένη αρχιτεκτονική του γονιδίου F8 καθώς τα ιντρόνια 22 και 1 αλλάζουν θέση και ταυτόχρονα αλλάζει το πλαίσιο μεταγραφής του γονιδίου. Παρατηρείται ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον προκειμένου να συσχετιστούν οι διάφορες μεταλλάξεις που εντοπίζονται στο γονίδιο F8 με τη βαρύτητα της αιμορροφιλίας. Συνοπτικά σε ποσοστό περίπου 40% από τις ανιχνεύσιμες μεταλλάξεις στη βαριά αιμορροφιλία αφορούν την αναστροφή του ιντρονίου 22, σε ποσοστό περίπου 1% την αναστροφή του ιντρονίου 1 και στο υπόλοιπο ποσοστό περιλαμβάνονται μεγάλες ελλείψεις, σημειακές μεταλλάξεις και μεταλλάξεις εναλλακτικού ματίσματος (1).

Η αιμορροφιλία χαρακτηρίζεται από αιμορραγικές εκδηλώσεις, οι οποίες μπορεί να είναι αυτόματες ή να παρατηρούνται έπειτα από τραυματισμό ή χειρουργική επέμβαση. Στις αυτόματες αιμορραγίες ανήκουν οι αιμορραγίες στις αρθρώσεις (αίμαρθρα), η παρουσία αιματωμάτων στους μύες, οι εκχυμώσεις στο δέρμα, οι αιμορραγίες από βλενογονούς (π.χ. γαστρορραγία, ρινορραγία) και η εγκεφαλική αιμορραγία. Ενώ στις αιμορραγίες έπειτα από τραυματισμό ή χειρουργική επέμβαση ανήκουν οι επίμονες αιμορραγίες έπειτα από χειρουργεία, οι αιμορραγίες έπειτα από την εξαγωγή δοντιών και η πρόκληση αιματωμάτων από ενδομυϊκές ενέσεις.

Οι συχνότερες αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι στις αρθρώσεις, αίμαρθρα, τα γόνατα, τα ισχία, οι αγκώνες, οι ώμοι και οι αστράγαλοι είναι κατά σειρά οι συχνότερα προσβεβλημένες αρθρώσεις στην αιμορροφιλία. Οι αιμορραγίες αυτές χαρακτηρίζονται από παρουσία οιδήματος, δυσκαμψία, τοπική αύξηση της θερμότητας και πόνο. Η εκφύλιση του χόνδρου, η αρθρική φλεγμονή και υπερπλασία, η δημιουργία κύστεων και η οστεοπόρωση είναι κάποια επιπλέον χαρακτηριστικά των αίμαρθρων (βλ. εικ. 10) (35).



Εικόνα 10: Σχηματική αναπαράσταση μίας φυσιολογικής άρθρωσης (αριστερά) και μίας αιμορροφιλικής άρθρωσης (δεξιά) (35).

Η ταχύτητα της διάγνωση της αιμορροφιλίας είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη βαρύτητα της νόσου. Άτομα με βαριά αιμορροφιλία διαγιγνώσκονται κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής τους και ειδικότερα μεταξύ 9-12 μηνών. Οι πρώτες αιμορραγικές εκδηλώσεις παρατηρούνται κατά την έκφυση των πρώτων νεογιλών δοντιών, ενώ τα επόμενα αιμορραγικά περιστατικά, με τη μορφή εκχυμώσεων, παρατηρούνται όταν το βρέφος ξεκινάει να έρπει. Αυτά τα δύο περιστατικά είναι αυτά που προκαλούν την αρχική ανησυχία για πιθανή διαταραχή της αιμόστασης. Όταν πλέον το βρέφος ξεκινήσει να περπατά φαινοτυπικά η εικόνα ενός αιμορροφιλικού ατόμου ολοκληρώνεται, καθώς πλέον παρατηρούνται και τα πρώτα αίμαρθρα του ατόμου, που αποτελούν την πιο κύρια αιμορραγική εκδήλωση της νόσου (35).

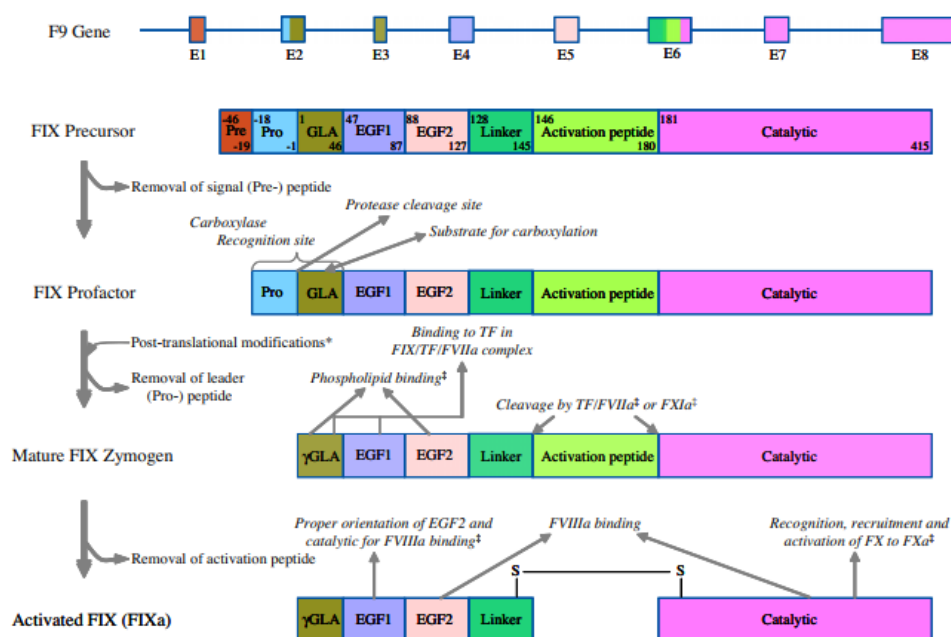
2.2. Αιμορροφιλία Β

Η αιμορροφιλία Β, όπως και η αιμορροφιλία Α, μεταβιβάζεται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου F9 που κωδικοποιεί τον παράγοντα ΙΧ της αιμόστασης. Η συχνότητα εμφάνισης της αιμορροφιλίας Β είναι 5-10 φορές μικρότερη από αυτή της αιμορροφιλίας Α. Συνήθως η κλινική εικόνα της είναι πιο ήπια συγκριτικά με την Α, όμως όπως και στην αιμορροφιλία Α η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται από το είδος της μετάλλαξης που έχει προκληθεί στο γονίδιο F9. Τα κύρια συμπτώματα

της αιμορροφιλίας A είναι η εκτεταμένη αιμορραγία έπειτα από τραυματισμό, χειρουργείο ή εξαγωγή δοντιού, από εκχυμώσεις στο δέρμα χωρίς προφανή αιτία, από ρινορραγία και αιματουρία και από την παρουσία αίμαρθρων.

Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το γονίδιο F9 αποτελείται από μια απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα αποτελούμενη από 415 αμινοξέα μεγέθους περίπου 56kDa. Εξαιτίας του μικρού μοριακού της μεγέθους έχει την ικανότητα να κινείται στον εξωαγγειακό χώρο παθητικά και να αλληλεπιδρά με μόρια του υπενδοθηλίου, όπως το κολλαγόνο. Στην ενεργοποίηση του παράγοντα IX συμμετέχουν ο ιστικός παράγοντας (TF), ο ενεργοποιημένος παράγοντας VII (VIIa) και ο ενεργοποιημένος παράγοντας XI (XIa). Τα στάδια ενεργοποίησης του παράγοντα IX είναι συνολικά τρία (βλ. εικ. 11).

Το γονίδιο του παράγοντα IX εδρεύει στο μακρύ βραχίονα του Χ χρωμοσώματος στην περιοχή Xq27 και είναι σημαντικά μικρότερο και δομικά απλούστερο από το γονίδιο F8. Έχει μέγεθος περίπου 34kb και αποτελείται από οκτώ εξόνια. Περιλαμβάνει μια μικρή 5' αμετάφραστη περιοχή αποτελούμενη από 29 βάσεις, ένα ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης μαζί με το κωδικόνιο λήξης μεγέθους 1383 βάσεων και από μια 3' αμετάφραστη περιοχή αποτελούμενη από 1390 βάσεις. Έχουν εντοπιστεί περισσότερες από 2000 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο F9, με τη συντριπτική πλειοψηφία να είναι σημειακές μεταλλάξεις (1, 3, 31, 36).

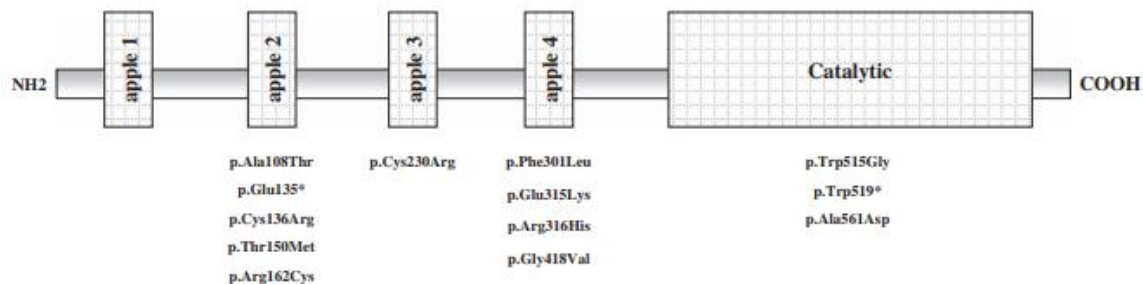


Εικόνα 11: Τα στάδια ενεργοποίησης του παράγοντα IX της αιμόσταση (36).

2.3. Αιμορροφιλία C

Η αιμορροφιλία C ή αλλιώς κληρονομική ανεπάρκεια του παράγοντα XI κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και μπορεί να εμφανιστεί σε ίσο ποσοστό σε αγόρια και κορίτσια, αντίθετα με τους τύπους A και B που απαντώνται κυρίως σε αγόρια. Οφείλεται σε μη λειτουργικό παράγοντα XI και αποτελεί την πιο σπάνια μορφή αιμορροφιλίας. Παρατηρήθηκε πρώτη φορά το 1953 σε ασθενείς που παρουσίασαν σοβαρή αιμορραγία μετά από εξαγωγή δοντιών. Είναι μια σχετικά σπάνια νόσος με εκτιμώμενο επιπολασμό περίπου ένα στο ένα εκατομμύριο. Πιο συχνά εμφανίζεται στους Εβραίους Ασkenάζι, ένας στους οκτώ βρέθηκε να έχει ετερόζυγη ανεπάρκεια του γονιδίου F11 που κωδικοποιεί τον παράγοντα XI. Η κλινική εικόνα της αιμορροφιλίας C χαρακτηρίζεται από ρινορραγίες και αιμορραγίες από μαλακούς ιστούς σε κάποιες περιπτώσεις, ενώ άλλοι ασθενείς παρουσιάζουν αιμορραγικά επεισόδια μόνο έπειτα από κάποια χειρουργική επέμβαση ή τραύμα. Επίσης, πολλές γυναίκες δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν από αιμορροφιλία C μέχρι να εμφανίσουν βαριά εμμηνόρροια ή έντονη αιμορραγία μετά τον τοκετό. Επιπλέον, η παρουσία αίμαθρων και εκχυμώσεων είναι ιδιαίτερα ασυνήθιστες στην αιμορροφιλία C (2, 37, 38).

Το γονίδιο του παράγοντα XI εδρεύει στο χρωμόσωμα 4 στην περιοχή 4q35. Έχουν βρεθεί περισσότερες από 190 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο F11. Δύο μεταλλάξεις αντιπροσωπεύουν μεγαλύτερο από το 90% των μη φυσιολογικών αλληλόμορφων, αυτές είναι η μετάλλαξη Glu117Stop (τύπου II) η οποία εισάγει ένα κωδικόνιο προώρου τερματισμού στην περιοχή apple 2 και η μετάλλαξη Phe283Leu (τύπου III) στην περιοχή apple 2 η οποία παρεμβαίνει στο σχηματισμό διμερών και μειώνει την έκκριση της πρωτεΐνης (βλ. εικ. 12). Άλλες γνωστές μεταλλάξεις είναι η Cys38Arg και η Cys128Stop. Σχεδόν όλες οι μεταλλάξεις του F11 παρεμβαίνουν στην έκκριση και στη σταθερότητα του παράγοντα XI, η μειωμένη δράση του στο πλάσμα είναι αποτέλεσμα των χαμηλών επιπέδων της πρωτεΐνης και όχι μη λειτουργικής πρωτεΐνης (39).



Εικόνα 12: Οι συχνότερες μεταλλάξεις του παράγοντα XI (39).

2.4. Διάγνωση

Η διάγνωση της αιμορροφιλίας βασίζεται κατά σειρά στην κλινική εικόνα του ασθενούς, στο οικογενειακό ιστορικό, στο ατομικό ιστορικό αιμορραγικών επεισοδίων και τέλος στα αποτελέσματα των εργαστηριακών ελέγχων. Η ηλικία της διάγνωσης εξαρτάται άμεσα από τη βαρύτητα της νόσου. Συγκεκριμένα, η ηλικία της διάγνωσης της βαριάς μορφής αιμορροφιλίας είναι ο 9^{ος} – 12^{ος} μήνας, της ενδιάμεσης βαρύτητας είναι τα 3 χρόνια και της ήπιας μορφής αιμορροφιλίας είναι περίπου στην εφηβεία. Πλέον τα παιδιά με σοβαρή αιμορροφιλία γεννιούνται χωρίς προβλήματα με φυσιολογικό τοκετό, ενώ ο κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας κατά την πρώτη εβδομάδα της νεογνικής περιόδου είναι 1-4% (1, 3, 40).

Κάθε παιδί για το οποίο υπάρχει υποψία διαταραχής της αιμόστασης γίνεται αδρός εργαστηριακός έλεγχος της πήξης. Ο έλεγχος έχει ως στόχο τη διερεύνηση της πρωτογενούς αιμόστασης, δηλαδή μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, συστολή θρόμβου και χρόνο ροής. Επιπλέον έχει ως στόχο και τη δευτερογενή αιμόσταση όπου γίνεται μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (Prothrombin Time, PT), του χρόνου θρομβίνης (ThrombinTime, TT) και του χρόνου της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT) (41, 42).

Στην αιμορροφιλία, ο αριθμός των αιμοπεταλίων, η συστολή του θρόμβου και ο χρόνος ροής είναι φυσιολογικά. Ο PT, ο οποίος είναι στο στάδιο ελέγχου του μηχανισμού της παραγωγής θρομβίνης μέσω της εξωγενούς ενεργοποίησης της θρομβοπλαστίνης, και ο TT, ο οποίος ελέγχει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες είναι επίσης φυσιολογικοί. Αντίθετα, ο aPTT, ο οποίος ελέγχει το μηχανισμό παραγωγής της θρομβίνης είναι παρατεταμένος στην αιμορροφιλία (43).

Αφού δειχθεί εργαστηριακά ότι ο aPTT είναι παρατεταμένος επόμενος στόχος είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων των παραγόντων κατά σειρά VIII, IX, XI και XII έτσι ώστε να αποκαλυφθεί ποιος παράγοντας είναι υπεύθυνος για τη διαταραχή. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό είναι πηξιολογικές μέθοδοι και γίνονται με τη χρήση αυτόματων αναλυτών. Σε περιπτώσεις ήπιας μορφής αιμορροφιλίας υπάρχει πιθανότητα να γίνει λάθος διάγνωση, καθώς ο aPTT μπορεί να βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων, για το λόγο αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό να έχει γίνει λεπτομερής και σωστή λήψη οικογενειακού ιατρικού ιστορικού σχετιζόμενο με αιμορραγικές διαταραχές (43-45).

Όποιο και αν είναι το σενάριο που οδηγεί στην υποψία αιμορροφιλίας, η τελική διάγνωση γίνεται με μέτρηση της πηκτικής δραστηριότητας των παραγόντων VIII και IX. Αυτές οι μετρήσεις πραγματοποιούνται με χρωμομετρικές τεχνικές ενός σταδίου προσδιορισμού θρόμβωσης. Η δοκιμασία στηρίζεται στον aPTT και ο προσδιορισμός γίνεται με τη χρήση διαλυμάτων αναφοράς, που έχουν δηλαδή γνωστή συγκέντρωση του κάθε παράγοντα. Σε περιπτώσεις ήπιας αιμορροφιλίας είναι πιθανό για την επιβεβαίωση του αποτελέσματος να συνδυαστούν δύο διαφορετικές τεχνικές (1, 3).

Η γενετική ανάλυση για τον εντοπισμό της μετάλλαξης που φέρει ο ασθενής πραγματοποιείται σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής αιμορροφιλίας και σπανιότερα σε περιπτώσεις ήπιας αιμορροφιλίας. Ο λόγος που δεν κάνουν όλοι οι αιμορροφιλικό ασθενείς αυτή την εξέταση είναι το υψηλό κόστος. Στους πάσχοντες από αιμορροφιλία Β γίνεται γενετική ανάλυση ολόκληρου του γονιδίου F9, ενώ για τους ασθενείς με αιμορροφιλία Α αρχικά εξετάζεται η πιθανότητα αναστροφής του ιντρονίου 22 και 1, οι οποίες αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία των σοβαρών περιπτώσεων αιμορροφιλίας Α. Στην περίπτωση που δεν επιβεβαιωθεί κάποια μετάλλαξη στα ιντρόνια 22 και 1 ακολουθεί αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδίου F8 (1, 3).

2.4.1. Προγεννητική διάγνωση

Η ανίχνευση των φορέων αιμορροφιλίας πραγματοποιείται μόνο σε γυναίκες, οι οποίες έχουν τουλάχιστον έναν αιμορροφιλικό συγγενή, και επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά χωρίς τη διαταραχή. Η σωστή ενημέρωση και των γυναικών φορέων είναι ιδιαιτέρως σημαντική για την πρόληψη της ασθένειας, οι γυναίκες φορείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με την πιθανότητα γέννησης ενός αιμορροφιλικού παιδιού (συνήθως αγοριού) καθώς και να ενημερώνονται για όλες τις διαθέσιμες διαδικασίες που θα μπορούσαν να αποτρέψουν τη γέννηση ενός αιμορροφιλικού παιδιού.

Με την ανάλυση του γενεαλογικού δένδρου μιας γυναίκας με αιμορροφιλικούς συγγενείς μπορεί να μας οδηγήσει σε τρία διαφορετικά συμπεράσματα:

- Η γυναίκα δεν είναι φορέας. Αυτό συμβαίνει όταν υπάρχει αιμορροφιλικός συγγενής στην οικογένεια του πατέρα, αλλά ο πατέρας δεν είναι αιμορροφιλικός.
- Η γυναίκα είναι υποχρεωτική φορέας. Αυτό συμβαίνει όταν ο πατέρας της είναι αιμορροφιλικός.
- Η γυναίκα είναι πιθανή φορέας. Αυτό συμβαίνει όταν από την πλευρά της μητέρας υπάρχει συγγενής με αιμορροφιλία ή αν η γυναίκα αποκτήσει αιμορροφιλικό αγόρι χωρίς να υπάρχει οικογενειακό ιστορικό αιμορροφιλίας.

Η μόνη περίπτωση από τις παραπάνω που η γυναίκα δεν είναι απαραίτητο να πραγματοποιήσει γενετικό έλεγχο για τον χαρακτηρισμό της ως φορέα αιμορροφιλίας είναι η περίπτωση των γυναικών που είναι υποχρεωτικοί φορείς. Στις άλλες δύο περιπτώσεις, είναι απαραίτητος ο γενετικός έλεγχος.

Η διάγνωση της αιμορροφιλίας σε προγεννητικό επίπεδο πραγματοποιείται την 11^η-14^η εβδομάδα της κύησης με λήψη δείγματος τροφοβλάστης, με τεχνικές που ανιχνεύουν πολυμορφισμούς και μεταλλάξεις. Οι γυναίκες που υπόκεινται σε αυτή τη διαδικασία πρώτου γίνε η λήψη του δείγματος ενημερώνονται για το ποσοστό αποβολής που σχετίζεται με τη διαδικασία, το οποίο είναι περίπου 1%. Σε περίπτωση ανίχνευσης αιμορροφιλικού εμβρύου η γυναίκα έχει την επιλογή της πρόωρης διακοπής της κύησης. Μία άλλη μέθοδος ανίχνευσης αιμορροφιλικού εμβρύου είναι μέσω λήψης αμνιακού υγρού στην 20^η εβδομάδα της κύησης, όπου σύμφωνα με το άρθρο 304 του ποινικού κώδικα μπορεί να πραγματοποιηθεί διακοπή της κύησης με τη σχετική βεβαίωση του αρμόδιου γιατρού.

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέες μη επεμβατικές τεχνικές για τον προσδιορισμό του φύλου του εμβρύου με την ανάλυση του εμβρυϊκού DNA μέσω δειγματοληψίας περιφερικού αίματος της μητέρας κατά την έβδομη εβδομάδα κύησης. Ο σκοπός αυτών των εξετάσεων είναι να μειωθεί ο αριθμός των γυναικών που υποβάλλονται σε επεμβατικές εξετάσεις, όπως λήψη τροφοβλάστη ή αμνιακού υγρού, όταν η διακοπή της κύησης δεν είναι επιλογή τους.

Σε περίπτωση που δεν πραγματοποιηθεί προγεννητικός έλεγχος είναι δυνατόν να γίνει η διάγνωση της αιμορροφιλίας στο νεογνό κατά τη γέννησή του μετρώντας τα επίπεδα του ενεργοποιημένου παράγοντα VIII και του παράγοντα IX στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Η μέτρηση αυτή είναι εξαιρετικά αξιόπιστη όσον αφορά τον προσδιορισμό του μη

λειτουργικού παράγοντα VIII, ενώ σε περίπτωση ήπιας αιμορροφιλίας Β τα επίπεδα ενεργότητας του παράγοντα ΙΧ μπορεί να είναι χαμηλότερα από το αναμενόμενο εξαιτίας της μερικής ηπατικής ανωριμότητας και της φυσιολογικής ανεπάρκειας της βιταμίνης Κ στα νεογέννητα βρέφη. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η επανάληψη της εξέτασης με λήψη περιφερικού αίματος σε ηλικία 9-12 μηνών (1, 6, 46, 47).

3. Θεραπεία

3.1. Ιστορική αναδρομή θεραπευτικών προσεγγίσεων έναντι της αιμορροφιλίας

Περίπου εκατό χρόνια πριν, δεν υπήρχε πρακτικά καμία θεραπεία για την αντιμετώπιση της αιμορροφιλίας και άλλων κληρονομικών διαταραχών της πήξης του αίματος. Η μοναδική διαθέσιμη αντιμετώπιση ήταν η μετάγγιση αίματος, η οποία ήταν χαμηλής αποτελεσματικότητας και το προσδόκιμο ζωής των αιμορροφιλικών ήταν τα 10-15 χρόνια, ακόμα και στις πιο ήπιες μορφές αιμορροφιλίας. Οι ασθενείς αιμορροφιλίας από μία ηλικία και έπειτα έπασχαν από σοβαρές μυοσκελετικές βλάβες, που ήταν αποτέλεσμα της αρχικής νόσου, και εξαναγκάζονταν σε περιορισμό τους σε αναπηρικό καροτσάκι. Τα μόνα μέτρα τα οποία μπορούσαν να ληφθούν με σκοπό την παροδική ανακούφιση των συμπτωμάτων ήταν η χρήση πάγου, η λήψη αναλγητικών φαρμάκων και η χρήση ναρθίκων (1, 3, 9).

Τα επόμενα χρόνια, κατά τη διάρκεια και μετά τον δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, αναπτύχθηκαν νέες θεραπείες οι οποίες περιλάμβαναν χορήγηση πλάσματος που περιείχε όλους τους παράγοντες της πήξης του αίματος στους ασθενείς με αιμορροφιλία. Όμως, η συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση δεν ήταν ευρέως διαθέσιμη και ήταν περιορισμένης κλινικής αποτελεσματικότητας. Μέχρι τη δεκαετία του 1960 το προσδόκιμο ζωής των αιμορροφιλικών ατόμων δεν ξεπερνούσε τα 20-30 χρόνια. Τα πρώτα πολύ σημαντικά βήματα για την εύρεση θεραπείας έγιναν το 1964 από την ερευνητική ομάδα της Judith Pool (48) η οποία πραγματοποίησε κρυοκαθίζηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και μπόρεσε να συλλέξει τον παράγοντα VIII, τον παράγοντα WF και ινωδογόνο σε υψηλή συγκέντρωση. Τα χρόνια που ακολούθησαν κατακλύστηκαν από νέες έρευνες και από την ανακάλυψη νέων θεραπειών έναντι της αιμορροφιλίας και άλλων διαταραχών της αιμόστασης (1, 3, 9).

Η πιο σημαντική πρόοδος παρατηρήθηκε τη δεκαετία του 1970 με την εμπορική διαθεσιμότητα λυοφιλοποιημένου πλάσματος το οποίο περιείχε συμπυκνωμένους παρά-

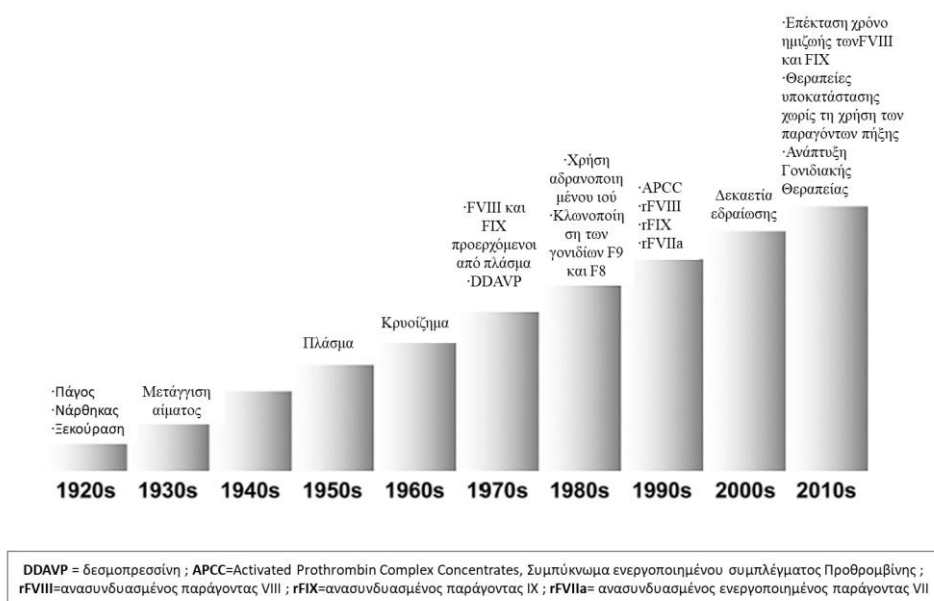
γοντες. Για την αιμορροφιλία Α περιείχε συμπυκνωμένο παράγοντα VIII, και την αιμορροφιλία Β και τις υπόλοιπες πιο σπάνιες διαταραχές της αιμόστασης περιείχε τους παράγοντες πήξης του συμπλέγματος της προθρομβίνης (δηλαδή των παραγόντων II, VII, IX και X). Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της θεραπείας ήταν η αποθήκευση που γινόταν σε απλά ψυγεία. Το γεγονός ότι η θεραπεία αυτή ήταν διαθέσιμη στις χώρες της Ευρώπης, της Βόρειας Αμερικής και της Ιαπωνίας συντέλεσε στην επιτυχία της θεραπείας αυτής γιατί επιτράπηκε στους ασθενείς η κατ' οίκον φροντίδα. Σε κάποιες χώρες της Ευρώπης, όπως η Σουηδία, έκαναν χρήση αυτής της θεραπείας όχι μόνο κατά την εμφάνιση αιμορραγικών επεισοδίων αλλά την εφάρμοζαν και ως προφυλακτική θεραπεία (1, 3, 9). Το 1977 ανακαλύφθηκε το πρώτο συνθετικό φάρμακο για τη θεραπεία της αιμορροφιλίας, η δεσμοπρεσσίνη (DDAVP), το οποίο ήταν κλινικά αποτελεσματικό σε ήπιες μορφές αιμορροφιλίας Α. Για τη χορήγηση της δεσμοπρεσσίνης δεν ήταν αναγκαία η μετάγγιση αίματος ή πλάσματος (49).

Η δεκαετία του 1980 που ακολούθησε χαρακτηρίστηκε από μια δραματική σκιά στην εξέλιξη της θεραπείας για την αιμορροφιλία. Μεγάλο ποσοστό ασθενών που ακολουθούσαν θεραπεία με χρήση συμπυκνωμένων παραγόντων από πλάσμα ανέπτυξαν σοβαρές και σε κάποιες περιπτώσεις θανατηφόρες ιογενείς λοιμώξεις του αίματος όπως η ηπατίτιδα και ο HIV/AIDS. Γρήγορα αναπτύχθηκαν τεχνικές με σκοπό την αδρανοποίηση των ιών αυτών από το πλάσμα, οι οποίες συντέλεσαν στην ασφαλέστερη διαδικασία απομόνωσης των προϊόντων πήξης του αίματος από μολυσμένο πλάσμα. Όντως από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 μέχρι την αρχή της δεκαετίας του 1990 δεν είχαν αναφερθεί καθόλου περιστατικά ιογενών λοιμώξεων που σχετιζόνταν με τη μετάγγιση πλάσματος (1, 3, 9).

Ευτυχώς η δύσκολη δεκαετία του 1980 συνοδεύτηκε από την ταχεία πρόοδο στον τομέα της μοριακής φαρμακολογίας που βοήθησε στη διευκρίνιση και στην κατανόηση των γενετικών βλαβών που επηρεάζουν τους παράγοντες πήξης. Οι γνώσεις αυτές ως εφόδια οδήγησαν τη δεκαετία του 1990 σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις με χρήση ανασυνδυασμένων παραγόντων VIII (rFVIII) και IX (rFIX). Τη δεκαετία αυτή πολλές ερευνητικές ομάδες έστρεψαν το ενδιαφέρον τους όχι μόνο στη βελτίωση των ήδη γνωστών θεραπειών και στην ανάπτυξη νέων πιο εξελιγμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων αλλά και στη διαχείριση επιπλοκών που παρουσίαζαν πολλοί αιμορροφιλικοί ασθενείς. Συγκεκριμένα,

πολλοί ασθενείς (συνήθως αιμορροφιλίας A) κατά τη λήψη της θεραπευτικής αγωγής ανέπτυσαν αλλοαντισώματα το οποίο καθιστούσε ιδιαίτερα δύσκολη την επιτυχία της θεραπείας τους. Στα τέλη της δεκαετίας του 1990 αναπτύχθηκαν ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VIIa (rFVIIa) και το συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλέγματος προθρομβίνης (Activated Prothrombin Complex Concentrates, APCC). Αυτά είχαν εφαρμογή στη διαχείριση ενός οξύ αιμορραγικού επεισοδίου και στη διαχείριση των αιμορραγιών που προκύπτουν κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης. Η πρόοδος αυτής της περιόδου βελτίωσε την ποιότητα ζωής των αιμορροφιλικών και το προσδόκιμο ζωής, επιτυγχάνοντας νούμερα για τους άντρες πολύ κοντά σε αυτά του υγιή πληθυσμού (1, 3, 9).

Τα τέλη της δεκαετίας του 1990 και ολόκληρη η δεκαετία 2000 ήταν χρόνια εδραίωσης και χαρακτηρίστηκε από αργή πρόοδο με βελτίωση των ανασυνδυαστικών παραγόντων. Υπήρξε βελτίωση στο κομμάτι της καθαρότητας των προϊόντων που χρησιμοποιούσαν κατά τις διάφορες θεραπείες, και κατάφεραν να αποβάλλουν ολοκληρωτικά τη χρήση πρωτεϊνών ζωικής ή ανθρώπινης προέλευσης κατά την παραγωγή και στο τελικό φαρμακευτικό σκεύασμα. Η μόνη πρόκληση με την οποία είχαν μείνει αντιμέτωποι οι ερευνητές ήταν η παγκόσμια διαθεσιμότητα και η οικονομική προσιτότητα των θεραπειών. Τα τελευταία χρόνια γίνονται ολοένα και περισσότερες προσπάθειες ανάπτυξης νέων πιο προσιτών και εύκολα προσβάσιμων θεραπευτικών προϊόντων. Στην εικόνα 13 παρουσιάζεται η πρόοδος της αιμορροφιλικής θεραπείας ανά δεκαετία (1, 3, 9).



Εικόνα 13: Η πρόοδος της αιμορροφιλικής θεραπείας ανά δεκαετία (9).

3.2. Σύγχρονη Θεραπεία

Στη σύγχρονη θεραπεία ανήκουν η προφυλακτική θεραπεία, η χρήση πλάσματος με παρατεταμένο χρόνο ημιζωής των παραγόντων της πήξης, θεραπείες χωρίς τη χρήση των παραγόντων πήξης, η χρήση ειδικών αντισωμάτων και η γονιδιακή θεραπεία.

Η προφυλακτική θεραπεία αναπτύχθηκε έπειτα από μελέτες της ερευνητικής ομάδας των Manco-Johnson (50) που απέδειξαν ότι η προφυλακτική θεραπεία ήταν σαφώς ανώτερη από την αντιμετώπιση των αιμορραγικών επεισοδίων, γιατί μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης των επεισοδίων και μείωσε τις βλάβες των αρθρώσεων. Στη συνέχεια υπήρξαν και άλλες ερευνητικές ομάδες που πραγματοποίησαν αντίστοιχες μελέτες οι οποίες ενίσχυσαν την ισχύουσα άποψη, ότι η προφυλακτική θεραπεία προσέφερε καλύτερη ποιότητα ζωής στους αιμορροφιλικούς ασθενείς. Ένα βασικό μειονέκτημα της προφυλακτικής θεραπείας είναι το κόστος, καθώς δεν είναι οικονομικά προσιτή θεραπευτική μέθοδος. Επιπλέον, επειδή κατά τη θεραπεία γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων 2-3 φορές εβδομαδιαίως, σε πολλούς αιμορροφιλικούς ασθενείς δημιουργούνταν προβλήματα φλεβικής πρόσβασης και τελικά την ανάγκη χρήσης συσκευών κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (1, 3, 9).

Οι συχνές ενδοφλέβιες ενέσεις αντικατάστασης των παραγόντων πήξης είναι αναγκαίες εξαιτίας του μικρού χρόνου ημιζωής των παραγόντων, συγκεκριμένα ο παράγοντας VIII έχει χρόνο ημιζωής περίπου 10-14 ώρες και ο παράγοντας IX 18-20 ώρες). Για το λόγο αυτό στις αρχές τις δεκαετίας του 2010 έγιναν προσπάθειες ανάπτυξης νέων μεθόδων με σκοπό τη δημιουργία φαρμάκων που παρέμεναν στην κυκλοφορία του αίματος μεγαλύτερο χρόνο και άρα μειωνόταν η ανάγκη για συχνές ενδοφλέβιες ενέσεις. Η επίτευξη του στόχου αυτού έγινε με δύο τεχνικές, με τη σύντηξη του παράγοντα πήξης με άλλες πρωτεΐνες (π.χ. αλβουμίνη) και με τη σύζευξη των παραγόντων με άλλες χημικές ουσίες (π.χ. πολυαιθυλενογλυκόλη, PEG). Ο μηχανισμός δράσης της σύντηξης των παραγόντων πήξης με άλλες πρωτεΐνες στηρίζεται στην ιδιότητα που αποκτούν να ανακυκλώνονται στο πλάσμα και να παρατείνεται η κυκλοφορία τους. Η σύζευξη των παραγόντων με PEG δρα επιβραδύνοντας την αποικοδόμησή τους. Οι πρώτοι ανασυνδυασμένοι παράγοντες πήξης μέσω σύντηξης με άλλα μόρια ήταν διαθέσιμα στην αγορά το 2014, από τότε έχουν αδειοδοτηθεί και άλλα φάρμακα από διάφορες εταιρείες (βλ. πίν. 1). Σε μελέτες που έχουν γίνει έχουν δείξει ότι τα προϊόντα αυτά ήταν αποτελεσματικά τόσο για την αντιμετώπιση ενός

αιμορραγικού επεισοδίου, όσο και για την πρόληψη μέσω προφυλακτικής θεραπείας, όπως επίσης ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Οι ανασυνδυασμένοι παράγοντες πήξης για τον VIII χορηγούνται 2-3 φορές εβδομαδιαία για να είναι ικανοποιητικά τα αποτελέσματα και οι ασθενείς να προστατεύονται επιτυχημένα από αιμορραγίες. Ενώ οι ανασυνδυασμένοι παράγοντες πήξης για τον IX χορηγούνται ανά 10-15 μέρες με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Επειδή αυτά τα προϊόντα κυκλοφορούν λιγότερο από μία δεκαετία είναι αδύνατο να αξιολογήσουμε αν η παρατεταμένη χρήση τους οδηγήσει σε κάποια μακροπρόθεσμη επιπλοκή. Η χρήση των ανασυνδυασμένων φαρμάκων για τη θεραπεία της αιμορροφιλίας είναι επιτρεπτή σε άτομα άνω των 12 ετών (1, 3, 9).

Πίνακας 1: Εμπορικά διαθέσιμοι ανασυνδυασμένοι παράγοντες πήξης (9).

Ανασυνδυασμένοι παράγοντες πήξης (rFVIII)		
Κατασκευασμένη Πρωτεΐνη	Αδειοδότηση (έτος)	Εταιρεία
Efmoroctocog alfa	2014	Biogen/Sobi
Rurioctocog alfa pegol	2015	Baxalta/Takeda
Danoctocog alfa pegol	2018	Bayer
Turoctocog alfa pegol	2019	Novo Nordisk
Ανασυνδυασμένοι παράγοντες πήξης (rFIX)		
Κατασκευασμένη Πρωτεΐνη	Αδειοδότηση (έτος)	Εταιρεία
Efrenonacog alfa	2014	Biogen/Sobi
Albutrepenonacog alfa	2016	CSL Behring
Nonacog beta pegol	2017	Novo Nordisk

Ασθενείς που έχουν αναπτύξει αναστολές έναντι του παράγοντα VIII δεν ήταν καλοί υποψήφιοι για την προφυλακτική θεραπεία, γιατί μπορούσαν να τους χορηγηθεί μόνο APCC και rFVIIa, τα οποία είναι ιδιαίτερα κοστοβόρα. Έχοντας κατά νου αυτά τα μειονεκτήματα οι ερευνητές προσπάθησαν να αναπτύξουν άλλα φάρμακα για να αντικαταστήσουν την έλλειψη του παράγοντα σε αυτούς τους ασθενείς. Προς το παρόν έχει αναπτυχθεί το μονοκλωνικό αντίσωμα Emicizumab, το οποίο μιμείται τη δράση του παράγοντα

VIII. Δεδομένης της δράσης του έχει ενδιαφέρον όχι μόνο για τη θεραπεία της αιμορροφιλίας αλλά και για άλλες κληρονομικές διαταραχές της αιμόστασης (1, 3, 9).

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, οι διαθέσιμες θεραπείες προσφέρουν αυξημένη ποιότητα ζωής στους αιμορροφιλικούς και το προσδόκιμο ζωής τείνει στο φυσιολογικό. Παρόλα αυτά οι έρευνες για περαιτέρω βελτίωση δε σταματούν και η κινητήριος δύναμη πίσω από αυτή την προσπάθεια είναι οι ίδιοι οι ασθενείς που επιθυμούν να θεραπευτούν. Για αυτούς θεραπεία σημαίνει η απαλλαγή από αυθόρμητες αιμορραγίες στο 100%, το οποίο δεν έχει επιτευχθεί με τα διαθέσιμα εργαλεία. Έτσι ο ιδανικός στόχος είναι η γονιδιακή θεραπεία, όπου με μία μοναδική παρέμβαση τα αποτελέσματα θα είναι δια βίου. Ο πρώτος ιικός φορέας που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένας ιικός φορέας σχετιζόμενος με αδενοϊό (adeno-associated virus, AAV), μέχρι σήμερα οι AAV είναι τα μόνα διαθέσιμα εργαλεία για την ανάπτυξη τεχνικών γονιδιακής θεραπείας για την αιμορροφιλία. Έχουν ήδη γίνει κλινικές μελέτες στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου από το σύνολο των ασθενών που έλαβαν τη γονιδιακή θεραπεία 10 χρόνια μετά τη λήψη της θεραπείας έχουν παρουσιάσει μείωση των αιμορραγιών σε ποσοστό 90%. Τα αποτελέσματα μέχρι στιγμής υποδηλώνουν την αποτελεσματικότητα και την ανθεκτικότητα των AAV στη γονιδιακή θεραπεία της αιμορροφιλίας. Ωστόσο, χρειάζεται μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών μέχρι να εδραιωθεί ότι η γονιδιακή θεραπεία με χρήση AAV είναι ασφαλής. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικά προβλήματα που πρέπει να επιλυθούν όπως είναι η αδειοδότηση, η διαθεσιμότητα και το κόστος. Μέχρι στιγμής η γονιδιακή θεραπεία είναι διαθέσιμη μόνο σε ενήλικες ασθενείς (1, 3, 9).

Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι το 70% των αιμορροφιλικών ασθενών παγκοσμίως δεν έχουν πρόσβαση σε καμία θεραπεία, είτε λόγω διαθεσιμότητας είτε επειδή δεν είναι οικονομικά προσιτές. Το προσδόκιμο ζωής για αυτούς τους ασθενείς εξακολουθεί να είναι 10 χρόνια ή και λιγότερα. Η Παγκόσμια Ομοσπονδία Αιμορροφιλίας προσπαθεί να αντιμετωπίσει αυτό το πρόβλημα εδώ και τουλάχιστον πέντε δεκαετίες. Παρά τη μεγάλη πρόοδο στις πιο ανεπτυγμένες χώρες, η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών στις πιο υποανάπτυκτες χώρες εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν τα συμπτώματά τους όπως τα αντιμετώπιζαν 100 χρόνια πριν, δηλαδή με πάγο, νάρθηκες, ανάπαυση και μεταγγίσεις αίματος όταν αυτό είναι εφικτό (1, 3, 9).

3.3. Ποιότητα Ζωής Αιμορροφιλικών

Η βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ατόμων που πάσχουν από οποιασδήποτε μορφής αιμορροφιλίας δεν εξαρτάται μόνο από την ιατρική φροντίδα πρόληψης σοβαρού επεισοδίου απειλητικού για τη ζωή του ασθενούς αλλά και από άλλες παραμέτρους της ύπαρξης του ατόμου. Για την εκτίμηση της ποιότητας της ζωής σε σχέση με την υγεία ενός αιμορροφιλικού ατόμου έχουν αναπτυχθεί ερωτηματολόγια. Μέσω των ερωτήσεων δίνεται έμφαση στις επιπτώσεις της νόσου στην καθημερινότητα του ατόμου. Βασικά κριτήρια για την εκτίμηση της ποιότητας της ζωής του ασθενή είναι η σωματική λειτουργία (η οποία περιλαμβάνει πόνο/τραύμα, δυσφορία, κινητικότητα, αυτοεξυπηρέτηση κ.α.) και η ψυχολογική διάθεση του ατόμου (η οποία περιλαμβάνει την κατάθλιψη, το άγχος, την κοινωνικοποίηση, τη ντροπή κ.α.). Θα μπορούσαμε να πούμε ότι η σωματική λειτουργία βαθμολογεί κυρίως την έκταση και την ένταση των συμπτωμάτων και της νοσηρότητας, ενώ η ψυχολογική κατάσταση του ασθενή αφορά την προσωπική αντίληψη του ασθενή ως προς την κατάσταση της υγείας του. Το ενδιαφέρον για την εκτίμηση της ποιότητας της ζωής ασθενών με χρόνιες ασθένειες, όπως η αιμορροφιλία, πηγάζει από την ανάγκη της κοινωνίας για συνεχή βελτίωση των συστημάτων υγείας και των διαθέσιμων υπηρεσιών υγείας.

Η έρευνα για την ποιότητα της ζωής των αιμορροφιλικών επικεντρώνεται στην κινητικότητα, η οποία συνδέεται με την έκταση και τους περιορισμούς της σωματικής δραστηριότητας εξαιτίας μυοσκελετικών δυσλειτουργιών και στα αιμορραγικά επεισόδια, τα οποία ανάλογα με τη βαρύτητα μπορεί να καταστούν απειλητικά για τη ζωή του ασθενή.

Ένα από τα πιο γνωστά εργαλεία έρευνας για την αξιολόγηση της ποιότητας της ζωής των αιμορροφιλικών παιδιών και ενηλίκων είναι το ερωτηματολόγιο που αναπτύχθηκε το 2002 από την ομάδα των Bullinger et al. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο είναι μεταφρασμένο σε έξι γλώσσες, μεταξύ των οποίων και τα ελληνικά. Στην περίπτωση των ανήλικων παιδιών (4 έως 16 ετών) συμπληρώθηκαν δύο ερωτηματολόγια, ένα από το παιδί-ασθενής και ένα από το γονέα. Η αρχική έρευνα καθοδήγησε την ομάδα των Bullinger et al. για τη βελτίωση των ερωτήσεων του ερωτηματολογίου (Hemophilia – Quality of Life, Hemo – QoL) και στη συνέχεια το εφάρμοσαν σε μεγαλύτερο δείγμα. Η δεύτερη δοκιμή του βελτιωμένου, πλέον, ερωτηματολογίου χαρακτηριζόταν από το διαχωρισμό των παιδιών σε τρεις ηλικιακές ομάδες (4-7, 8-12 και 13-16 ετών) και την προσαρμογή των ερωτήσεων ανάλογα την ηλικιακή ομάδα στην οποία απευθύνονται οι ερωτήσεις, και

τώρα τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν και από τους γονείς των παιδιών. Έτσι, προέκυψε η τελική μορφή του ερωτηματολογίου που χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα και είναι πολύτιμο εργαλείο για τον προσδιορισμό αρχικά και έπειτα για τη βελτίωση της ζωής των αιμορροφικών ασθενών κάθε ηλικίας (51-55).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. *Nature reviews Disease primers*. 2021;7(1):45.
2. Wheeler AP, Gailani D. Why factor XI deficiency is a clinical concern. *Expert review of hematology*. 2016;9(7):629-37.
3. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-9.
4. Kulkarni R, Soucie JM. Pediatric hemophilia: a review. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2011;37(7):737-44.
5. Long B, Long DA, Koyfman A. Emergency medicine misconceptions: Utility of routine coagulation panels in the emergency department setting. *The American journal of emergency medicine*. 2020;38(6):1226-32.
6. Peyvandi F. Carrier detection and prenatal diagnosis of hemophilia in developing countries. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2005;31(5):544-54.
7. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2019;2019(1):1-8.
8. Bhardwaj R, Rath G, Goyal AK. Advancement in the treatment of haemophilia. *International journal of biological macromolecules*. 2018;118(Pt A):289-95.
9. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020;105(3):545-53.
10. Mannucci PM. Treatment of Hemophilia - More Amazing Progress. *The New England journal of medicine*. 2020;383(11):1068-70.
11. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of human biology*. 2013;40(6):463-71.
12. Cooper GM, Hausman RE, Hausman RE. *The cell: a molecular approach*: ASM press Washington, DC, USA; 2007.
13. Neculai B, Ciorpac M, Matau F, Gorgan D. Ancestral DNA - An incontestable source of data for Archaeology. *Studia Antiqua et Archaeologica*. 2016;21:157-88.
14. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860-921.

15. Chial H. Mendelian genetics: patterns of inheritance and single-gene disorders. *Nature Education*. 2008;1(1):63.
16. Colombo MG, Botto N, Vittorini S, Paradossi U, Andreassi MG. Clinical utility of genetic tests for inherited hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Cardiovascular ultrasound*. 2008;6:62.
17. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nature reviews genetics*. 2004;5(10):725-38.
18. Ostash B, Anisimova M. Visualizing codon usage within and across genomes: concepts and tools. *Statistical Modelling and Machine Learning Principles for Bioinformatics Techniques, Tools, and Applications*. 2020:213-88.
19. Peters A, Nawrot TS, Baccarelli AA. Hallmarks of environmental insults. *Cell*. 2021;184(6):1455-68.
20. Fåhræus R, Marin M, Olivares-Illana V. Whisper mutations: cryptic messages within the genetic code. *Oncogene*. 2016;35(29):3753-9.
21. Li T, Miller CH, Payne AB, Craig Hooper W. The CDC Hemophilia B mutation project mutation list: a new online resource. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2013;1(4):238-45.
22. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiological reviews*. 2013;93(1):327-58.
23. Loof TG, Deicke C, Medina E. The role of coagulation/fibrinolysis during *Streptococcus pyogenes* infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2014;4:128.
24. Hoffman MM, Monroe DM. Rethinking the coagulation cascade. *Current hematology reports*. 2005;4(5):391-6.
25. Green D. Coagulation cascade. *Hemodialysis International*. 2006;10(S2):S2-S4.
26. Johari V, Loke C. Brief overview of the coagulation cascade. *Disease-a-month : DM*. 2012;58(8):421-3.
27. McKusick VA. The royal hemophilia. *Scientific American*. 1965;213(2):88-95.
28. Green P. The 'royal disease'. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(10):2214-5.
29. Webert KE, editor *Acquired hemophilia A. Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2012: Thieme Medical Publishers.

30. Seaman CD, Xavier F, Ragni MV. Hemophilia A (Factor VIII Deficiency). *Hematology/Oncology Clinics*. 2021;35(6):1117-29.
31. Bowen DJ. Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Molecular Pathology*. 2002;55(2):127.
32. Naylor JA, Buck D, Green P, Williamson H, Bentley D, Giannelli F. Investigation of the factor VIII intron 22 repeated region (int22h) and the associated inversion junctions. *Human molecular genetics*. 1995;4(7):1217-24.
33. Mazurkiewicz-Pisarek A, Płucienniczak G, Ciach T, Płucienniczak A. The factor VIII protein and its function. *Acta Biochimica Polonica*. 2016;63(1):11-6.
34. Shen BW, Spiegel PC, Chang C-H, Huh J-W, Lee J-S, Kim J, et al. The tertiary structure and domain organization of coagulation factor VIII. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(3):1240-7.
35. Pulles AE, Mastbergen SC, Schutgens RE, Lafeber FP, van Vulpen LF. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacological research*. 2017;115:192-9.
36. Chavali S, Mahajan A, Ghosh S, Mondal B, Bharadwaj D. Protein molecular function influences mutation rates in human genetic diseases with allelic heterogeneity. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;412(4):716-22.
37. Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a Target for New Anticoagulants. *Hamostaseologie*. 2021;41(2):104-10.
38. Lewandowska MD, Connors JM. Factor XI Deficiency. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2021;35(6):1157-69.
39. Tiscia GL, Favuzzi G, Lupone MR, Cappucci F, Schiavulli M, Mirabelli V, et al. Factor XI gene variants in factor XI-deficient patients of Southern Italy: identification of a novel mutation and genotype–phenotype relationship. *Human Genome Variation*. 2017;4(1):1-6.
40. Bolton-Maggs PH. Optimal haemophilia care versus the reality. *British journal of haematology*. 2006;132(6):671-82.
41. Hedner U, Ginsburg D, Lusher JM, High KA. Congenital hemorrhagic disorders: new insights into the pathophysiology and treatment of hemophilia. *ASH Education Program Book*. 2000;2000(1):241-65.

42. Rodeghiero F, Ruiz-Saez A, BOLTON-MAGGS P, Hayward C, Nair S, Srivastava A. Laboratory issues in bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008;14:93-103.
43. Verbruggen B, Meijer P, Novakova I, Van Heerde W. Diagnosis of factor VIII deficiency. *Haemophilia*. 2008;14:76-82.
44. Franchini M, Favaloro E, Lippi G. Mild hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(3):421-32.
45. Kitchen S, Hayward C, Negrier C, Dargaud Y. New developments in laboratory diagnosis and monitoring. *Haemophilia*. 2010;16:61-6.
46. Jayandharan GR, Srivastava A, Srivastava A. Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012;38(1):64-78.
47. Chowdhury MR, Tiwari M, Kabra M, Menon PS. Prenatal diagnosis in hemophilia A using factor VIII gene polymorphism--Indian experience. *Annals of hematology*. 2003;82(7):427-30.
48. Pool JG, Hershgold EJ, PAPPENHAGEN AR. High-potency antihemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. *Nature*. 1964;203(4942):312-.
49. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of hemophilia and von Willebrand's diseases. *Lancet*. 1977;1(8017):869-72.
50. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(6):535-44.
51. Ferreira AA, Leite ICG, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CSL, Cruz DTd, Rodrigues DdOW, et al. Health-related quality of life in hemophilia: results of the Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haem-a-QoL) at a Brazilian blood center. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2013;35:314-8.
52. Bullinger M, Gringeri A, von Mackensen S. [Quality of life of young patients with hemophilia in Europe]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2008;51(6):637-45.
53. Bullinger M, von Mackensen S. Quality of life assessment in hemophilia. *Haemophilia*. 2004;10 Suppl 1:9-16.

54. Bullinger M, Von Mackensen S, Haemo-Qo LG. Quality of life in children and families with bleeding disorders. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2003;25 Suppl 1:S64-7.
55. Bullinger Mv, Von Mackensen S, Fischer K, Khair K, Petersen C, Ravens-Sieberer U, et al. Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophilic children in six European countries. *Haemophilia*. 2002;8:47-54.