

STRESZCZENIE

Ewa Stefańska – Windyga

Podłoże genetyczne i obraz kliniczny niedoboru czynnika krzepnięcia VII w Polsce

Uwarunkowany genetycznie niedobór czynnika krzepnięcia VII (dziedziczna hypoprokonwertynemia) jest czwartą co do częstości występowania, po chorobie von Willebranda oraz hemofilii A i B, wrodzoną skazą krwotoczną. Opierając się na danych Ogólnopolskiego Rejestru Wrodzonych Skaz Krwotocznych, prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, częstość występowania wrodzonej hypoprokonwertynemii w Polsce można oszacować na 1 : 174 000 mieszkańców. Jest to choroba dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Podobnie jak w innych, rzadko występujących niedoborach czynników krzepnięcia, obraz kliniczny skazy krwotocznej słabo koreluje z wynikami badań laboratoryjnych. W Polsce, jak dotąd nie przeprowadzono analizy genetyczno-klinicznej wrodzonej hypoprokonwertynemii w większych liczebnie populacjach chorych.

Celem obecnej pracy było scharakteryzowanie genotypu i fenotypu polskich pacjentów z wrodzoną hypoprokonwertynemią. Przeprowadzona analiza obejmowała: a) identyfikację mutacji sprawczych w genie czynnika VII, b) ocenę przebiegu klinicznego wrodzonego niedoboru czynnika VII, ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju i częstości występowania objawów skazy krwotocznej, c) analizę związku pomiędzy zidentyfikowanymi mutacjami w genie czynnika VII (*F7*), a obrazem klinicznym oraz aktywnością i zawartością antygeny czynnika VII w osoczu pacjentów, d) charakterystykę genetyczną i kliniczną kobiet z wrodzoną hypoprokonwertynemią.

Badaną grupę stanowiło 60 pacjentów (48 kobiet i 12 mężczyzn) z wrodzonym niedoborem czynnika VII w wieku 18 - 78 lat, zarejestrowanych w Ogólnopolskim Rejestrze Wrodzonych Skaz Krwotocznych.

Sekwencjonowanie genu *F7* pozwoliło zidentyfikować 11 różnych mutacji w genie *F7* występujących u 56 (93,3%) badanych, przy czym w 42,9% przypadków stwierdzono współistnienie dwóch, a w 28,6% - trzech różnych mutacji w genie *F7*. W badanej grupie

przeważają homozygoty oraz osoby będące heterozygotami wobec kilku mutacji (87,5%). Stan heterozygotyczny wobec pojedynczej mutacji sprawczej wykryto u 12,5% badanych.

Najczęściej występującą mutacją w analizowanej grupie jest p.Ala354Val [48 (85,7% pacjentów)]. U 40 (71,4%) chorych, mutacja p.Ala354Val współwystępuje z mutacją p.Pro464fs. Mutację p.Cys370Phe wykryto u 17,8% pacjentów, a każdą z pozostałych 8 mutacji w *F7* zidentyfikowano u mniej niż 10% chorych.

Spośród polimorfizmów genu *F7* najczęściej występował p.Arg353Gln (91,7% pacjentów), przy czym stan homozygotyczny wobec tego polimorfizmu wykryto u 36 z 55 chorych (65%).

Sklonność do nadmiernych krwawień zgłaszało 53 (88,3%) pacjentów, a średni wiek, w którym pojawiły się pierwsze objawy skazy krwotocznej był zbliżony u kobiet i mężczyzn i wynosił $10,4 \pm 9,7$ lat. U większości pacjentów skaza krwotoczna miała łagodny lub umiarkowany przebieg. U 10 spośród 53 (18,9%) objawowych chorych zanotowano poważne krwawienia, takie jak samoistne wylewy krwi do stawów, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego lub krwawienia przewodu pokarmowego. U pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby zidentyfikowano 4 różne mutacje. W grupie tej znaleźli się wszyscy chorzy z mutacją p.Gly343Ser, a u każdego nich występowały samoistne krwawienia do stawów.

Najczęściej występującym objawem skazy krwotocznej była skłonność do nadmiernego siniaczenia, którą zgłaszało 30/53 (56,5%) pacjentów. U 29/53 (54,7%) chorych występowały powikłania krwotoczne po ekstrakcjach zębów, a u 27/53 (50,9%) pacjentów – samoistne, nawracające krwawienia z nosa. Krwawienia wikłające zabiegi operacyjne zgłosiło 12/53 (22,6%) pacjentów, zaś nadmierne krwawienia ze śluzówek jamy ustnej zanotowano u 9/53 (16,9%) chorych. Krwotoki we wczesnym okresie po porodzie zanotowano u 17/33 (51,5%) rodzących kobiet. Powikłania krwotoczne po porodzie występowały u 37,5% kobiet, które nie otrzymały przygotowania hematologicznego do porodu i u 13,3% z zastosowanym w okresie okołoporodowym leczeniem hemostatycznym. U kobiet z hypoprokonwertynemią najbardziej istotnym problemem zdrowotnym były nadmiernie obfite i przedłużone miesiączki, które występowały u 74,4% pacjentek, zaś u mężczyzn krwawienia z nosa, które pojawiały się u 8 spośród 10 objawowych chorych.

Średnia aktywność czynnika VII u pacjentów objawowych wynosiła $7,5 \pm 8,8$ IU/dl i była mniejsza niż u chorych bez skłonności do krwawień (VII:C $11,3 \pm 7,6$ IU/dl). Chorzy z ciężką i umiarkowaną skazą krwotoczną mieli zbliżone wartości VII:C (średnio $4,65 \pm 4,1$

IU/dl vs $4,7 \pm 8,2$ IU/dl), jednak aktywność czynnika VII była u nich znacznie mniejsza niż u pacjentów z łagodnym obrazem choroby, u których VII:C wynosiła średnio $12,6 \pm 8,5$ IU/dl.

Podsumowując, wyniki obecnego badania wskazują, że wrodzona hypoprokonwertynemia jest heterogenną skazą krwotoczną o bardzo zróżnicowanym, ale najczęściej umiarkowanym lub łagodnym przebiegu, w której brak ścisłego związku pomiędzy aktywnością czynnika VII a obrazem klinicznym skazy krwotocznej. Potwierdzeniem tej tezy jest obserwacja, że wśród chorych z aktywnością czynnika VII mniejszą niż 5 IU/dl znajdują się zarówno osoby z poważnymi krwawieniami, jak i pacjenci bez skłonności do krwawień. U zdecydowanej większości pacjentów objętych badaniem wykryto co najmniej jedną mutację sprawczą w *F7*, często w układzie homozygotycznym lub homo-/hetero-zygotycznym. Najbardziej charakterystyczną spośród zidentyfikowanych mutacji jest p.Gly343Ser; wszyscy nosiciele tej mutacji doznawali samoistnych krwawień do stawów. Obecność tej mutacji pomaga zatem wybrać pacjentów z potencjalnym wskazaniem do zastosowania długoterminowej profilaktyki krwawień zanim dojdzie do rozwoju artropatii pokrwotocznej. Istotnym problemem zdrowotnym u kobiet z hypoprokonwertynemią są krwotoczne miesiączki, które w blisko 66% przypadków doprowadziły do niedokrwistości wymagającej przetaczania krwi. Powikłania krwotoczne po porodzie występowały znacznie częściej u kobiet, które nie otrzymały osłony hemostatycznej do porodu.