

Έμφραγμα του Μυοκαρδίου σε Γυναίκα Ασθενή με Φυσιολογικά Στεφανιαία Αγγεία και Τριπλή Συνδυασμένη Μετάλλαξη Γονιδίων Πρωτεϊνών Πήξης

ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ Ν. ΦΩΤΕΙΝΗ,
ΠΛΑΤΟΓΙΑΝΝΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ,
ΜΥΛΩΝΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΛΑΣΧΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ,
ΓΙΑΝΝΕΛΟΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ, ΜΠΡΕΛΛΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ,
ΤΣΟΥΚΑΛΑΣ ΔΙΟΝΥΣΗΣ, ΘΕΟΧΑΡΙΔΗΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ,
ΧΟΛΕΒΑΣ ΝΙΚΟΣ, ΠΛΑΤΟΓΙΑΝΝΗΣ ΝΙΚΟΣ

Καρδιολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων

Λέξεις Ευρετηρίου:

Στεφανιαία Νόσος
Πρωτεΐνες Πήξης
Θρόμβωση
Μετάλλαξη Γονιδίων
Στεφανιογραφία



Τριανταφύλλου Φωτεινή
Ειδικευμένη Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Καρδιολογική Κλινική, Γενικό
Νοσοκομείο Τρικάλων
Καρδίτσας 56, ΤΚ 42100, Τρίκαλα
Τηλ.: 243 135037 1-2
E-mail: fenia_tr@yahoo.gr

Τα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα (ΟΣΣ) στην πλειονότητά τους οφείλονται σε αθηροθρομβωτικές βλάβες των στεφανιαίων αγγείων, αποτελώντας βασική αιτία θνησιμότητας του πληθυσμού παγκοσμίως. Οι πιο σημαντικοί-κοινοί τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η παχυσαρκία.

Εντούτοις, στην παγκόσμια βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις όπου εντοπίζεται ισχυρή σύνδεση ανάμεσα σε γενετικές μεταλλάξεις προθρομβωτικών παραγόντων (πρωτεΐνες C και S, παράγοντας V LEIDEN, MTHFR, προθρομβίνη κ.α.) και τα ΟΣΣ.

Παραθέτουμε την περίπτωση μιας γυναίκας 58 ετών που διεγνώσθη με κατώτερο έμφραγμα του μυοκαρδίου και ήταν ομοζυγώτης της μετάλλαξης C-T677 του γον. MTHFR, ετεροζυγώτης της μετάλλαξης 5G/4G του PAI-1, καθώς και ετεροζυγώτης για τον παράγοντα V LEIDEN.

Η συγκεκριμένη αναφορά αποδεικνύει πως οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να ξεφύγουν από τα στενά διαγνωστικά και θεραπευτικά όρια της ΣΝ, και να βλέπουν πέρα από τα φαινόμενα.

Παρουσίαση Περιστατικού

Γυναίκα 58 ετών, προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, αιτιώμενη συσφιγκτικό άλγος τραχήλου και κάτω γνάθου, με επέκταση στο δεξί άνω άκρο κυρίως στην έσω επιφάνεια, αρχόμενα από 15 λεπτού στην ηρεμία. Η ασθενής δεν υπήρξε καπνίστρια, αθλούνταν σε τακτική βάση και είχε ελεύθερο ιατρικό ιστορικό.

Κατά την κλινική εξέταση, η αρτηριακή της πίεση ήταν 115/70mmHg, SaO₂ 96% στον αέρα, 85 σφ/λεπτό, με 13 αναπνοές/λεπτό, αναπν. ψυθίρισμα φυσιολογικό, καρδ. τόνοι ρυθμικοί, ευκρινείς χωρίς πρόσθετους ήχους. Από το ΗΚΓ διαπιστώθηκε ανάσπαση του διαστήματος ST στις απαγωγές II, III, AVF με εικόνα κατόπτρου στις I, AVL. Εξαιτίας της κλινικής εικόνας και των ευρημάτων στο ΗΚΓ, η ασθενής διεγνώσθη με κατώτερο έμφραγμα του μυοκαρδίου, οπότε και πραγματοποιήθηκε θρομβόλυση με ρεπεπλάση ενδοφλεβίως, ενώ ακολούθησε χορηγήθηκε ηπαρίνη ενδοφλεβίως και αγωγή με αναστ. ACE, στατίνη, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και β-αποκλειστή.

Από τον υπερηχογραφικό έλεγχο, διεπιστώθη ήπια υποκινήσια του οπισθίου τοιχώματος με ήπια έκπτωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας. Οι καρδιακές βαλβίδες ήταν φυσιολογικές. Από τις αιματολογικές εξετάσεις τα επίπεδα της ολικής, HDL, LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (TG) ήταν φυσιολογικά, καθώς επίσης και η νεφρική και ηπατική λειτουργία, ενώ σημειώθηκε αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης T και της CPK, CK-MB.

Η ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματική μετά την θρομβόλυση, στο ΗΚΓ σταδιακά η ανάσπαση του ST επανήλθε στην ισοηλεκτρική γραμμή, με αναστροφή των κυμάτων T. Παρέμεινε νοσηλευόμενη 7 ημέρες, δεν παρουσίασε επιπλοκές, οι τιμές των ενζύμων μυοκαρδιακής νέκρωσης επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα και ανέρρωσε πλήρως.

Ακολούθως υπεβλήθη σε αγγειογραφικό έλεγχο των στεφανιαίων αγγείων, ο οποίος ανέδειξε αγγεία φυσιολογικά. Με δεδομένο λοιπόν την φυσιολογική στεφανιογραφία (εικόνες 1 και 2) και την έλλειψη παραγόντων κινδύνου, η ασθενής οδηγήθηκε σε έλεγχο θρομβοφιλίας. Ο γενετικός έλεγχος ανέδειξε πως η ασθενής ήταν ομοζυγώτης της μετάλλαξης C-T677 του γον. MTHFR, ετεροζυγώτης της μετάλλαξης 5G/4G του PAI-1, καθώς και ετεροζυγώτης για τον παράγοντα V LEIDEN.

Βάση αυτών λοιπόν, συστάθηκε στην ασθενή δια βίου αγωγή με ασενοκουμαρόλη. Λόγω φυσιολογικών επιπέδων ομοκυστεΐνης, βιταμίνης B6, B12, φυλλικού οξέος δεν ήταν απαραίτητη η συμπληρωματική χορήγηση αυτών. Ο τακτικός επανέλεγχος της ασθενούς ήταν φυσιολογικός και η πορεία της ομαλή χωρίς νέα παθολογικά συμβάματα. Το οικογενειακό της περιβάλλον ενημερώθηκε για το ενδεχόμενο γενετικού ελέγχου αυτών, παρ'οτι μέχρι πρότινος ήταν ασυμπτωματικοί.

Συζήτηση

Πέραν των κλασικών, τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου της ΣΝ υπάρχουν παράγοντες γενετικά καθοριζόμενοι, όπως μεταλλάξεις γονιδίων κωδικοποίησης πρωτεϊνών και παραγόντων πήξης που θεωρούνται υπεύθυνοι αυξημένης επίπτωσης πρόκλησης ΟΣΣ. Στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ένας σημαντικός αριθμός τέτοιων περιπτώσεων, που στην πλειονότητά τους αφορούν μετάλλαξη του γονιδίου MTHFR καθώς και την παρουσία του παθολογικού παράγοντα V (V LEIDEN). Η δική μας περίπτωση αφορούσε γυναίκα ασθενή με ομοζυγωτία για την μετάλλαξη του γονιδίου MTHFR και ταυτόχρονα ήταν φορέας μετάλλαξης του γονιδίου του παράγοντα V και του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου PAI-1. Η μετάλλαξη στο γονίδιο MTHFR σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Η ομοκυστεΐνη είναι ενδιάμεσος μεταβολίτης στο μεταβολικό μονοπάτι της μεθειονίνης και της κυστεΐνης. Υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης σχετίζονται με υπερπλασία του αγγειακού ενδοθηλίου, ευόδωση της διαδικασίας αθηρωμάτωσης, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί κυτταρικό οξειδωτικό stress



ΕΙΚΟΝΑ 1: Φυσιολογική αριστερή στεφανιαία αρτηρία



ΕΙΚΟΝΑ 2: Φυσιολογική δεξιά στεφανιαία αρτηρία

και δυσλειτουργική απάντηση του ενδοθηλίου σε αγγειοκινητικές ουσίες. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που συσχετίζουν την υπερομοκυστεϊναιμία με αυξημένες πιθανότητες πρόκλησης θρομβοεμβολικού επεισοδίου, κυρίως στις γυναίκες, επίπτωση η οποία αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας και μάλιστα θεωρείται πλέον επιβεβαιωμένος παράγοντας κινδύνου για ΣΝ.

Από την άλλη πλευρά, μετάλλαξη του παράγοντα V οδηγεί σε καθυστερημένη αναστολή της ενεργοποίησης της πήξης με αποτέλεσμα αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Άτομα ετεροζυγώτες της μετάλλαξης του παρ. V κινδυνεύουν 5 φορές περισσότερο να αναπτύξουν θρόμβους.

Μία μετάλλαξη που αφορά το γονίδιο του PAI-1 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα PAI-1 με αποτέλεσμα να έχουμε μειωμένα επίπεδα πλασμίνης, επομένως μείωση της ινωδόλυσης με αυξημένη παραγωγή θρόμβων. Ταυτόχρονα τα αυξημένα επίπεδα PAI-1 σχετίζονται με ενίσχυση της φλεγμονής στην αθηρωματική πλάκα και με μειωμένα επίπεδα κολλαγόνων ινών στην αθηρωματική πλάκα με αποτέλεσμα ρήξη αυτής και πρόκληση ΟΣΣ.

Η ΣΝ είναι μία νόσος πολυπαραγοντική. Στην παγκόσμια βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις όπου εντοπίζεται ισχυρή σύνδεση ανάμεσα σε γενετικές μεταλλάξεις προθρομβωτικών παραγόντων (πρωτεΐνες C και S, παράγοντας V LEIDEN, MTHFR, προθρομβίνη κ.α.) και τα ΟΣΣ. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις νεαρών ασθενών με ΟΣΣ, φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία και απουσία κλασσικών παραγόντων κινδύνου, ο έλεγχος θρομβοφιλίας αποτελεί βασικό διαγνωστικό βήμα.

Η ΣΝ είναι μία νόσος πολυπαραγοντική. Πρόκληση στην αντιμετώπιση της αποτελεί ο εντοπισμός των μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου που αφορούν μεταλλάξεις γονιδίων που συμμετέχουν στον πηκτικό μηχανισμό. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις νεαρών ασθενών με ΟΣΣ, φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία και απουσία κλασσικών παραγόντων κινδύνου, ο έλεγχος θρομβοφιλίας αποτελεί βασικό διαγνωστικό βήμα.

Βιβλιογραφία

1. Kraus WE. Genetic approaches for the investigation of genes associated with coronary heart disease. *Am Heart J*.2000; 140:S27-35.
2. 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.
3. Kathiresan S, Yang Q, Larson MG, Camargo AL, Tofler GH, Hirschhorn JN, Gabriel SB, O'Donnell CJ: Common genetic variation in five thrombosis genes and relations to plasma hemostatic protein level and cardiovascular disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26:1405–1412.
4. *Circulation* 2005, Homocysteine and MTHFR Mutations: Relation to Thrombosis and Coronary

Artery Disease. Elisabeth A. Varga, Amy C. Sturm, Caron P. Misita and Stephan Moll.

5. Faria-Neto JR, Chagas ACP, Bydlowski SP, et al. Hyperhomocystinemia in patients with coronary artery disease. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39(4):455-63.
6. Russo C, Girelli D, Oliveri O, Guarini P, Manzato F, Pizzola F, et al. G20210A prothrombin gene polymorphism and prothrombin activity in subjects with or without angiographically documented coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103:2436-40.

7. Nakai K, Itoh C, Nakai K, Habano W, Gurwitz D. Correlation between C677T MTHFR gene polymorphism, plasma homocysteine levels and the incidence of CAD. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1(5):353-61