

Κληρονομική Θρομβοφιλία

Ανθή Σ. Τραυλού
Επικ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Διευθύντρια
Αιματολογικού Εργαστηρίου -Μονάδας Αιμοδοσίας
Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Η κληρονομική ή οικογενής θρομβοφιλία είναι κλινική κατάσταση με αυξημένη τάση για θρόμβωση σε νεαρή ηλικία σε ένα ή περισσότερα μέλη της ίδιας οικογένειας, η οποία δεν μπορεί να εξηγηθεί ικανοποιητικά. Τα κύρια κριτήρια εκτός από τη θρόμβωση σε νεαρή ηλικία και θετικό ιστορικό θρόμβωσης στην οικογένεια, είναι και η εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών μετά από χειρουργείο, τραύμα, τοκετό ή λήψη φαρμάκων. Η κληρονομική διαταραχή των φυσικών αναστολέων της πήξης είναι το αίτιο για το 50% περίπου των περιπτώσεων θρόμβωσης, ενώ το 25-30% παραμένει ανεξήγητο. Οι πηξιολογικές οικογενείς θρομβώσεις, οφείλονται σε έλλειψη ή διαταραχές της πρωτεΐνης C (PC), μετάλλαξη του παράγοντα V (Leiden) με αποτέλεσμα αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-R), μετάλλαξη της προθρομβίνης, έλλειψη της πρωτεΐνης S (PS) και έλλειψη της αντιθρομβίνης III (ATIII). Από το ινωδολυτικό σύστημα μπορεί να υπάρχουν διαταραχές σε t-PA και PAI, ελάττωση του πλασμινογόνου, δυσπλασμινογοναιμία και δυσινωδογοναιμία. Οι μη πηξιολογικές οικογενείς θρομβώσεις οφείλονται σε υπερομοκυστεϊναιμία, αύξηση της λιποπρωτεΐνης α) (Lp(a)) και αύξηση της γλυκοπρωτεΐνης πλούσιας σε ισπιδίνη (HRGP). Τα αίτια της επίκτητης θρομβοφιλίας είναι η μεταχειρουργική περίοδος, ο καρκίνος, η χορήγηση οιστρογόνων και ειδικών αντισυλληπτικών, η εγκυμοσύνη και η λοχεία, τα μυελουπερπλαστικά σύνδρομα, η ελκώδης κολίτις, τα αντιπηκτικά του λύκου, τα αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης και η θρομβοπενία που οφείλεται στην χορήγηση ηπαρίνης.

Πηξιολογικές θρομβώσεις Ανεπάρκεια Αντιθρομβίνης

Η Αντιθρομβίνη III είναι ο κυριότερος φυσικός αναστολέας της αιμόστασης. Είναι μια πρωτεΐνη του τύπου σερπινών (serpins) που παράγεται στο ήπαρ και αναστέλλει τους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης: FIIa, FXa, FIXa, FVIIa, FXIa, FXIIa. Η ανεπάρκεια στην αντιθρομβίνη μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη και συνδέεται σχεδόν αποκλειστικά με την εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης.

Η κληρονομική ανεπάρκεια στην αντιθρομβίνη έχει αυτοσωματικό και επικρατούντα χαρακτήρα και η ομόζυγη μορφή είναι σπάνια και θανατηφόρα. Αφορά το 2% περίπου των ασθενών με φλεβική θρόμβωση και μπορεί ενδεχομένως να εκδηλωθεί σαν αντίσταση στην ηπαρίνη. Οι διαταραχές αυτές χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

- Ανεπάρκεια Τύπου I με έκπτωση της βιολογικής και αντιγονικής δραστηριότητας του μορίου στο 50% περίπου που οφείλονται σε σημειακές μεταλλάξεις, αλλαγές αναγνωστικού πλαισίου, εισδοχές και μερικές φορές ολική έλλειψη του γονιδίου.

- Ανεπάρκεια Τύπου II με φυσιολογική αντιγονική δραστηριότητα και μειωμένη βιολογική λόγω παραγωγής δυσλειτουργικής πρωτεΐνης. Ο τύπος

αυτός διακρίνεται σε 3 υποκατηγορίες ανάλογα με την θέση της μετάλλαξης στο μόριο της αντιθρομβίνης.

Η επίκτητη ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης οφείλεται σε μειωμένη σύνθεση του μορίου (ηπατική νόσος, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, εγκαύματα), σε αυξημένη κατανάλωση (διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αιμόλυση από μετάγγιση, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, κακοήθειες, θρομβωτικά επεισόδια).

Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C

Η Πρωτεΐνη C είναι μία βιταμίνη K εξαρτώμενη που παράγεται στο ήπαρ και παρεμβαίνει αντιπηκτικά στον αιμοστατικό μηχανισμό μέσω αδρανοποίησης των παραγόντων V και VIII. Η Πρωτεΐνη C αφού προσδεθεί στον υποδοχέα της που βρίσκεται στο ενδοθήλιο αλληλεπιδρά με το σύμπλεγμα θρομβομοντουλίνη/θρομβίνη οδηγώντας στην εμφάνιση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C. Η ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C αποδεσμεύεται από τον υποδοχέα της και συνδέεται μαζί με την Πρωτεΐνη S (μία άλλη K-βιταμινοεξαρτώμενη πρωτεΐνη) πάνω στις επιφάνειες των φωσφολιπιδίων των μεμβρανών των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το σύμπλεγμα αυτό αδρανοποιεί τους παράγοντες V και VIII.

Οι διαταραχές του μορίου της πρωτεΐνης C συνδέονται με εμφάνιση θρόμβωσης και έχουν κληρονομικό αυτοσωματικό χαρακτήρα ποικίλης διεισδυτικότητας. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί πάνω από 160 μεταλλάξεις του μορίου της πρωτεΐνης C που διαχωρίζονται σύμφωνα με την φαινοτυπική τους έκφραση σε δύο τύπους.

Ανεπάρκεια Τύπου I : Αφορά το 75 % των διαταραχών αυτών και χαρακτηρίζεται από μειωμένη βιολογική και αντιγονική δραστηριότητα.

Ανεπάρκεια Τύπου II : Αφορά την παρουσία ενός μη λειτουργικού μορίου της πρωτεΐνης C που χαρακτηρίζεται από φυσιολογική αντιγονική και μειωμένη βιολογική δραστηριότητα.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των διαταραχών αυτών είναι κυρίως η εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης μεσεντερίου, πυλαίας, νεφρικών φλεβών, εγκεφαλικών φλεβών και οφθαλμικής. Στην εμφάνιση των συμπτωμάτων συμβάλλει και η παρουσία επίκτητων παραγόντων υψηλού κινδύνου (ακινησία, κύηση, αντισυλληπτικά, χειρουργικές επεμβάσεις). Χαρακτηριστική εκδήλωση της νόσου είναι επίσης η εμφάνιση δερματικών νεκρώσεων ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας με βιταμίνη K. Η ομόζυγος έλλειψη της πρωτεΐνης C είναι πολύ σπάνια και οδηγεί στο σύνδρομο purpura fulminans neonatorum στο νεογνό.

Υπάρχουν άλλες θρομβοφιλικές διαταραχές που συνδέονται με άλλες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο σύστημα της πρωτεΐνης C. Πρόκειται για τα

μόρια της θρομβομοντουλίνης (TM) και για τον υποδοχέα της πρωτεΐνης C στα ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCR). Η θρομβομοντουλίνη είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας των ενδοθηλιακών κυττάρων που συνδέεται με τη θρομβίνη και διευκολύνει την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C. Γενετικές μεταλλάξεις στο μόριό της που έχουν περιγραφεί συνδέονται με την εμφάνιση θρόμβωσης. Ο υποδοχέας EPCR δεσμεύει την PC στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων συμμετέχοντας στο μηχανισμό ενεργοποίησής της. Γενετικές διαταραχές στο μόριο του σχετίζονται με την εμφάνιση θρόμβωσης.

Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S

Είναι επίσης μια K-βιταμίνη εξαρτώμενη γλυκοπρωτεΐνη που δρα σαν συμπαράγοντας της πρωτεΐνης C. Οι διαταραχές της έχουν κληρονομικό χαρακτήρα και κληρονομούνται κατά κυρίαρχο τύπο. Μπορούμε να έχουμε και εδώ μείωση αντιγονικής και βιολογικής δραστηριότητας ή παρουσία δυσλειτουργικού μορίου. Εκτιμάται ότι το 5% των ασθενών με θρομβοφιλικές διαθέσεις έχουν ανεπάρκεια στην πρωτεΐνη S.

Παράγοντας V (Leiden)

Η σημασία του παράγοντα V στην ύπαρξη θρομβοφιλίας έγινε ευρύτερα γνωστή μετά το 1993 όταν μελετήθηκε και περιγράφηκε μια κληρονομική διαταραχή της πήξεως με χαρακτηριστικό την αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC). Η APC αδρανοποιεί τον παράγοντα V διασπώντας στο μόριό του στις θέσεις Arg 306, Arg 506, Arg 679 της βαριάς αλυσού του μορίου του. Η μετάλλαξη στο γονίδιο του παράγοντα έχει σαν αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αργινίνης στη θέση 506 από γλουταμίνη. Έτσι ο μεταλλαγμένος παράγοντας παρουσιάζει μια φυσιολογική προπηκτική δραστηριότητα όμως η αδρανοποίηση του καθυστερεί πολύ περισσότερο. Το 90-95% των ασθενών με διαταραχή στον παράγοντα V έχουν αυτή τη χαρακτηριστική μετάλλαξη R506 (Leiden). Είναι η πιο κοινή από τις κληρονομικές αιτίες θρομβοφιλίας και ανευρίσκεται σε ετερόζυγο μορφή στο 12-20% των ασθενών με φλεβική θρόμβωση και στο 40-50% των ασθενών με υποτροπιάζουσες ή οικογενείς εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδες. Η πιθανότητα για θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών είναι επίσης αυξημένη. Επίσης η μετάλλαξη του παράγοντα V, πιθανώς λόγω θρομβώσεων των αγγείων του πλακούντα μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στις ανεξήγητες αποβολές και σε άλλες επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Ο κίνδυνος θρόμβωσης αυξάνεται σημαντικά και με την ύπαρξη επίκτητων παραγόντων κινδύνου (χρήση αντισυλληπτικών, εγκυμοσύνη)

Μετάλλαξη της Προθρομβίνης G20210A

Η μετάλλαξη αυτή οφείλεται σε μια μετάθεση G> A στη θέση 20210 της *3' μη μεταφραζόμενη

περιοχής του γονιδίου της προθρομβίνης. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της θρόμβωσης στην περίπτωση αυτή οφείλεται στην αυξημένη μεταγραφή αγγελιοφόρου mRNA και κατά συνέπεια στην αυξημένη παραγωγή προθρομβίνης η οποία οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση θρομβίνης. Η μετάλλαξη σχετίζεται με την εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης. Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά όταν συνυπάρχει με άλλες διαταραχές κυρίως με τον VLeiden ή σε συνδυασμό με άλλους επίκτητους παράγοντες υψηλού κινδύνου.

Αυξημένα επίπεδα παραγόντων

Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι αυξημένα επίπεδα παραγόντων πήξεως του αίματος σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση. Αυξημένα επίπεδα των παραγόντων II, VIII, IX και XI είχαν αρχικά συσχετισθεί με πιθανότητα εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης, ενώ αυξημένα επίπεδα Ινωδογόνου και παραγόντων V, VII και von Willebrand με πιθανότητα εμφάνισης αρτηριακών θρομβώσεων. Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί εάν η αύξηση ενός παράγοντα αποτελεί από μόνος του αιτία θρομβοφιλίας ή αποτελεί μια απάντηση σε άλλες αιτίες που παραμένουν άγνωστες. Επίσης δεν είναι γνωστό αν οι αυξήσεις οφείλονται σε πολυμορφισμούς του καθεαυτού γονιδίου ή άλλων ρυθμιστικών παραγόντων.

Ανεπάρκεια FXII

Είναι μια σπάνια δυσλειτουργία της ινωδόλυσης που κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Ο παράγοντας αυτός συμμετέχει και στην αλυσιδωτή ενεργοποίηση της διαδικασίας της πήξεως αλλά και στην παραγωγή της πλασμίνης. Η ανεπάρκειά του συσχετίζεται με την εμφάνιση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε νεαρή ηλικία.

Συγγενής έλλειψη του Πλασμινογόνου

Είναι γενετική διαταραχή που κληρονομείται με αυτοσωματικό τρόπο και ευθύνεται για το 2-3 % της ανεξήγητης φλεβικής θρόμβωσης σε νέους ασθενείς. Η διαταραχή χωρίζεται σε δύο τύπους: ο τύπος I, έλλειψης του μορίου και συνεπώς ελάττωση της δραστηριότητας του και ο τύπος II (δυσπλασμινογοναιμία) που οφείλεται σε μοριακή διαταραχή και έχει σαν συνέπεια την παντελή έλλειψη δραστηριότητας και αντιγονικότητας του μορίου. Η διαταραχή τύπου II φαίνεται να είναι και η πιο συχνή. Και στις δύο περιπτώσεις η θρόμβωση προκαλείται από την απουσία παραγωγής της πλασμίνης.

Ανεπάρκεια t-PA

Η συγγενής έλλειψη t-PA είναι πολύ σπάνια. Επίκτητη έλλειψη βρίσκεται σε παθολογικές καταστάσεις σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου, σακχαρώδη διαβήτη,

ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Περίσσεια του PAI

Συγγενείς διαταραχές του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου αναφέρονται αλλά είναι σπάνια και συνδέονται με την εμφάνιση οικογενούς θρόμβωσης. Αυξημένα επίπεδα PAI έχουν συνδυαστεί με βαριά αθηρωμάτωση ειδικά σε σπητικές καταστάσεις.

Συγγενής Δυσινωδογοναιμία

Αναφέρεται στην ύπαρξη μη λειτουργικού μορίου του Ινωδογόνου. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περισσότερες από 250 διαφορετικές μεταλλάξεις του μορίου που αφορούν αντικατάσταση ή παράληψη κάποιου αμινοξέος. Τα πάσχοντα άτομα είναι ασυμπτωματικά ή πάσχουν από ήπιες αιμορραγικές διαταραχές, ωστόσο υπάρχει ένα 10-15% των περιπτώσεων που συνδέονται με θρόμβωση. Οι διαταραχές του μορίου προκαλούν παραγωγή ινώδους που αδυνατεί να συνδεθεί με τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ή αργό πολυμερισμό των μονομερών του ινώδους.

ΜΗ ΠΗΕΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ Ομοκυστειναιμία

Πρόκειται για μια ομάδα διαταραχών με κλινικές και βιοχημικές διαφορές που οφείλονται στην έλλειψη ή την μειωμένη δραστηριότητα κάποιου από τα ένζυμα ή συνένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της μεθειονίνης αρχικά και της ομοκυστείνης στη συνέχεια.

Κοινό τους χαρακτηριστικό είναι η συσσώρευση ομοκυστείνης στο αίμα και ομοκυστίνης στα ούρα. Η ομοκυστίνη είναι δισουλφιδικό προϊόν της οξειδωσης δύο μορίων ομοκυστείνης. Η συχνότερη μορφή της νόσου οφείλεται στην έλλειψη του ενζύμου κυσταθειονίνο-β-συνθετάση (CBS), που κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (χρωμόσωμα 21q). Επίσης μπορεί να οφείλεται και σε μετάλλαξη του ενζύμου μεθυλενοτετραυδροφλικής ρεδοκτάσης (MTHFR). Τα επίπεδα της ομοκυστείνης στο αίμα >11 mmol/L είναι παράγοντας υψηλού κινδύνου αρτηριοσκληρώσεως, εμφράγματος μυοκαρδίου, περιφερικής αρτηριοπάθειας και φλεβικής θρόμβωσης.

Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί

Πειράματα in vivo (σε μπαμπούινους) και in vitro (σε κύτταρα με έλλειψη CBS) απέδειξαν ότι:

1. Υπάρχει παρατεταμένη καταπόνηση του ενδοθηλίου
2. Σε παρατεταμένη έγχυση HC ανιχνεύθηκαν αλλοιώσεις παρόμοιες με εκείνες της αρτηριοσκληρώσεως και πιθανολογείται ότι οι βλάβες του ενδοθηλίου οφείλονται στην δράση του H₂O₂

που προκύπτει από την αλληλεπίδραση των σουλφιδριλικών ομάδων της ομοκυστεϊνης-χαλκού-O2.

3. Η HC μειώνει την αντιπηκτική συμμετοχή του αγγειακού τοιχώματος, υποστέλλοντας την υποκινούμενη από το ενδοθήλιο ενεργοποίηση της PC, ενώ παράλληλα δεσμεύει την έκφραση της θρομβομοντουλίνης στην επιφάνεια.

4. Η HC αυξάνει την ενεργοποίηση του FV που παράγεται ενδοθηλιακά κύτταρα οπότε απαιτείται περισσότερη πρωτεΐνη C για τη δεσμευσή του.

5. Η HC αυξάνει τον παράγοντα Von Willebrand που α) είναι δείκτης βλάβης του αγγειακού τοιχώματος και β) ο ρόλος του είναι βασικός στην προσκόλληση των αιμοπετάλλων στο υποενδοθήλιο.

6. Προκαλεί ελάττωση του παράγοντα VIII

7. Προκαλεί ελάττωση της αντιθρομβίνης III

8. Η HC προκαλεί ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αύξηση της θρομβοξάνης A2 με αποτέλεσμα να έχουμε ελαττωμένη ευαισθησία σε θεραπεία με χαμηλές δόσεις ασπιρίνης. Ως προς τον χρόνο επιβίωσης των αιμοπεταλίων η δράση της είναι αμφιλεγόμενη.

9. Η HC επιδρά στην ινωδόλυση μέσω της Lp(a), αφού ως γνωστόν μιμείται και ανταγωνίζεται τη δράση του πλασμινογόνου.

Συσχέτιση της HC με άλλους παράγοντες κινδύνου για αγγειακή νόσο και αρτηριοσκλήρυνση

Η HC φαίνεται να έχει θετική σχέση για την εμφάνιση αγγειακής νόσου με την αύξηση της ηλικίας, του ουρικού οξέος, της κρεατινίνης, της αρτηριακής πίεσης, του ινωδογόνου και της γλοιότητος του αίματος. Πάντως οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η HC είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αγγειακή νόσο.

Συνύπαρξη κληρονομικής ομοκυστεϊναιμίας και παράγοντα Leiden - Επίπτωση στις θρομβώσεις

- Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αρτηριακά ή φλεβικά ή και τα δύο είναι η κυριότερη αιτία θανάτου ομοζυγωτών για ομοκυστεϊναιμία

- Μελέτη σε 629 ασθενείς που έγινε από τους Mudd και συν. Απέδειξε ότι μόνο οι 158 ασθενείς (= ?) παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια.

- Η παρούσα μελέτη θέτει το ερώτημα αν και άλλοι γενετικοί παράγοντες με κυριότερο τον Leiden, επηρεάζουν την εμφάνιση θρομβώσεων σε ασθενείς πάσχοντες από τη νόσο

- Πρόσθετοι επιβαρυντικοί παράγοντες είναι χειρουργικές επεμβάσεις, αφυδάτωση κύηση, ακινησία, ετερόζυγη έλλειψη PC, PS ή ελαττωμένη δραστηκότητα αντιθρομβίνης.

- Μέτρια αυξημένα επίπεδα HC πλάσματος φαίνεται να είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηρωμάτωση και φλεβικές θρομβώσεις που εμφανίζονται σε νεαρή ηλικία.

- Επίκτητα αίτια της HC είναι η έλλειψη του

φυλλικού οξέος και της βιταμίνης B12. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να γίνεται μέτρηση του φυλλικού οξέος της B12 αλλά και του μεθυλμαλονικού οξέος που θεωρείται πιο ευαίσθητος δείκτης για την έλλειψη της B12. Η θεραπεία αρχίζει με 5 mg ημερησίως

Η λιποπρωτεΐνη Lp(a)

Πρόκειται για ένα σύμπλεγμα που συντίθεται από μία αποπρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους την apo(a) και την απολιποπρωτεΐνη B. Η apo(a) έχει σημαντική ομοιότητα με το μόριο του πλασμινογόνου και ειδικότερα με τα χαρακτηριστικά Kringle του μορίου. Τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) συνοδεύονται από επιταχυνόμενη αθηρογένεση και ειδικά όταν συνδυάζονται και με αυξημένα επίπεδα LDL. Η Lp(a) ανταγωνίζεται το πλασμινογόνο στη σύνδεσή του με το ινώδες ή το ενδοθήλιο αναστέλλοντας την ινωδόλυση και προκαλώντας την εναπόθεση του ινώδους στις περιοχές που υπάρχουν αθηροσκληρωτικές βλάβες.

Αύξηση της πλούσιας σε Ιστιδίνη Γλυκοπρωτεΐνης (HRGP)

Η πρωτεΐνη αυτή συγκαταλέγεται στις πρωτεΐνες οξείας φάσεως και έχει αντινωδολυτική δραστηκότητα αφού παρεμβάλλεται μεταξύ πλασμινογόνου και ινώδους και εμποδίζει έτσι την λύση του. Επεμβαίνει επίσης στη σύνδεση της ηπαρίνης με την Αντιθρομβίνη III.. Η θρομβοφυλική της δράση δεν είναι ακριβώς γνωστή θα πρέπει όμως να συνδυάζεται και με άλλες διαταραχές της πήκτικότητας.

Βιβλιογραφία

1. Improved distinction of factor v wild-type and factor v leiden using a novel prothrombin-based activated protein C resistance assay. Wilmer M, Stocker C, Buhler B, Conell B, Calatzis A. Am J Clin Pathol. 2004 Dec;122(6):836-42.
2. Laboratory diagnosis of thrombophilia: Why, who, what, when, how to test. Olson JD. Lab Hematol. 2004;10(3):172.
3. Reduced plasma fibrinolytic potential is a risk factor for venous thrombosis. Lisman T, de Groot PG, Meijers JC, Rosendaal FR. Blood. 2004 Oct 5 [Epub ahead of print]
4. Factor V Leiden: association with venous thromboembolism in pregnancy and screening issues. Harvey D, Lowe GM. Br J Biomed Sci. 2004;61(3):157-64.
5. Thrombophilia screening: a matter of debate. Kamphuisen PW, Rosendaal FR. Neth J Med. 2004 Jun;62(6):180-7.
6. Mouse models of thrombosis: thrombomodulin. Weiler H. Thromb Haemost. 2004 Sep;92(3):467-77