

Hereditaarse trombofiilia kliinilisest tähendusest.

Katrin Nõukas
SA PER sisekliinik
juuni 2010

Hereditaarne e. kaasasündinud trombofiilia

→ geneetiliselt tingitud muutused organismi hüübesüsteemis, mis tingivad eluaegse kõrgenenud riski trombooside tekkeks venoosses (harva ka arteriaalses) süsteemis. Pro- ja antikogulantne tasakaal on kaldunud prokoagulantse poole.

Venoosne trombembolism (VTE):

süvaveenide tromboos (SVT)

ja/või

kopsuarteri tromboemboolia (KATE)

(+ haruldasema lokalisatsiooniga venoosne tromboos, näit. portaalsüsteemis, aju ven.siinustes jne.)

(1-2 juhtu 1000 el.kohta aastas)

Euroopa Liidus aastas:

~685 000 sümpt.SVT

~435 000 KATE-t

~545 000 surmlõpet

seoses VTE-ga

VTE Impact Assesment Group in Europe (VITAE); 2006

AIDS	~ 5 860
rinnaCa	~86 830
eesnäärmeCa	~63 630
liiklusõnnetused	~53 600 surnut aastas

Eurostat statistics on health and safety 2001. Available from:
<http://epp.eurostat.cec.eu.int>.

Kaasaegses käsituses on VTE
multifaktoriaalne haigus;
kliinilise sündroomi tekke määrab mitmete
omandatud ja kaasasündinud
prokoagulantsete riskifaktorite samaaegne
esinemine ja dünaamiline interaktsioon
→ hüübimissüsteemi “habras” tasakaal kaldub
hüperkoagulatsiooni suunas

Virchow`i triaad:
/1856.a./

- veresoone seina kahjustus
- venoosne staas või verevoolu muutus
- “vere koostisosade ebanormaalsused”
(siin hereditaarne trombofiilia)

VTE riskifaktorid:

- ⊙ vanus > 60 aastat
- ⊙ operatsioon, trauma, sepsis
- ⊙ immobilisatsioon (trauma, äge sisehaigus)
- ⊙ rasedus, *puerperium*
- ⊙ ülekaalulisus
- ⊙ nefrootiline sündroom
- ⊙ põletikuline soolehaigus
- ⊙ onkoloogiline haigus + vähiravi; müeloproliferatiivne haigus
- ⊙ oraalne kontratseptsioon, HAT (+ suitsetamine!), IVF ; OHSS
- ⊙ antifosfolipiidantikehade sündroom
- ⊙ äge-krooniline südame- või hingamispuudulikkus
- ⊙ VARASEM VTE !

ajutised või permanentsed

VTE geneetilised riskifaktorid e. hereditaarne trombofilia

- antitrombiini (AT) defitsiit (1960-ndad)
- prot.C ja prot.S defitsiit (1980-ndad)
- V faktori Leideni mutatsioon (1994.a. → *Bertina, Koeleman, Koster; ajakiri "Nature"*)
- protrombiini G20210A mutatsioon (1996.a.)
- (hüperhomotsüsteineemia, VIII f. liig, defektne plasminogeen jne.)

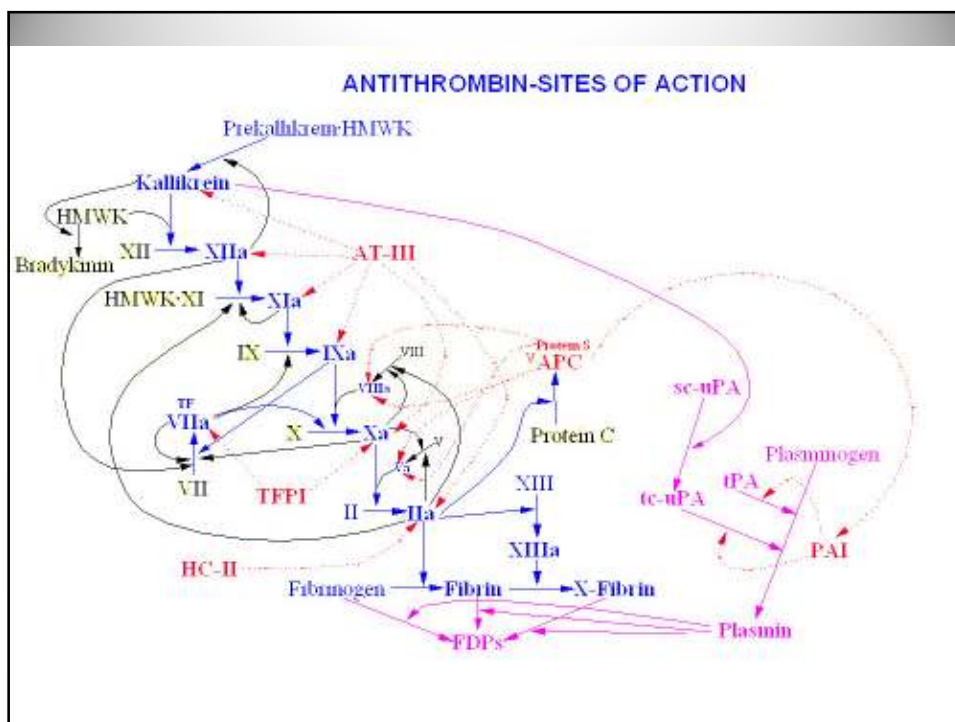
suhteliselt noor valdkond - ~15 aastat

Hinnanguline levimus

	üldpopulatsioon 10(-20) %	VTE-ga patsiendid	tromboosiga perekonnad
Prot.C def.	< 0,5 %	3-5 %	5 %
Prot.S def.	0,01-0,1 %	1-3 %	5 %
AT III def.	0,02-0,2%	1-3 %	3 %
FV Leiden	3–8(-15)%	20 %	50 %
prot.G20210A mutatsioon	1-3 %	4-7 %	20 %

AT defitsiit /vanemas kirjanduses ATIII/

- antitrombiin on võimsaim füsiol. antikoagulant, mis inaktiveerib eelkõige **fXa** ja **trombiini** (+ IXa, XIa, XIIa,tPAI); sünteesitakse maksas
- **1965.a.** Norra hematoloog Olav Egeberg uuris korduvate VTE-dega perekonda
- AT defitsiit autosoom-dominantselt pärilik ; defektne geen 1 .kromosoomis; valdav osa kandjatest on heterosügoidid, homosügoidid haruharva



AT defitsiit

- 2 põhilise alatüübina:
 - I tüüp - kvantitatiivne, s.t. AT vaegus
 - II tüüp(omakorda alatüüpidega) – kvalitatiivne, s.t. anomaalne molekul muutunud aktiivsusega
- AT defitsiidi puhul 25-60% normist (seega <60%)
- harv (0,2 – 0,02%), kuid **kõige trombogeensem** teadaolev hereditaarne trombofiilia

AT defitsiit

- → ca 70%-l on 50.eluaastaks esinenud VTE episood;
- ca 60% juhtudest on n.ö. provotseerimata
- tavaliselt positiivne pereanamnees!
- kliiniliselt eelkõige ikka jäsemete (ka käe!)SVT, KATE, kuid sageli veenitromboos aju ven.siinustes, vistseraalsetes veenides
- seos arteriaalse tromboosiga? – pigem ei

AT omandatud defitsiit

- maksakahjustus(tsirroos)
- nefrootiline sündroom, valgukaotusega enteropaatia
- metastaatiline TU
- sepsis, DIC
- äge massiivne tromboos
- polütrauma, ulatuslik põletus, suured hematoomid
- hepariinravi

püsivad või ajutised

- **hereditaarse AT** defitsiidi diagnoosimiseks
 - korduvad analüüsid õigel ajal, et vältida valepositiivseid-valenegatiivseid tulemusi
 - / äge tromboos, hepariinravi jne. - AT↓;
 - VKA-ravi → AT↑ ja see võib maskeerida AT defitsiiti /
- pereanamnees oluline, abi võib olla vanemate uurimisest
- geenianalüüse kliinilises praktikas ei rakendata

Proteiin C , proteiin S

- maksas sünteesitavad K-vitamiinist sõltuvad füsioloogilised antikoagulandid, mille ülesandeks inaktiveerida **fVIIIa** ja **Va**
(proteiinS on proteiinC kofaktor)
- prot.C def. kirjeldati 1981.a.
prot.S def. kirjeldati 1984.a.
- autosoom-dominantselt pärilikud;
üldpopulatsioonis haruldased

Proteiin C defitsiit

- defitsiidi puhul prot.C vähenenud 50% normist
- prot.C defitsiidiga heterosügootidel suur fenotüübiline variaabelsus (väga erinev VTE esinemine) → riski suurenemine seotud ilmselt teiste (ka seni tundmatute) protrombootiliste mutatsioonide samaaegse esinemisega
- nn."trombofiilsetes perekondades" suureneb VTE risk 8-10x
- 40.eluaastaks on ~50%-l esinenud esimene VTE episood
- seos raseduspatoloogiaga? seos art.tromboosiga?

Proteiin S defitsiit

- proteiin S esineb plasmas 2 vormina – füsioloogilise antikoagulatsiooni seisukohalt on oluline vaba prot.S, mis on aktiveeritud prot.C kofaktor
- autosoom-dominantselt pärilik; harv patoloogia
- prot.S defitsiidiga heterosügootidest 60-80% saab VTE
- VTE risk kasvab, kui vaba prot.S vähenenud 15-50% normist
- võimalik seos arteriaalse tromboosiga ? (noore ea insult?)

Proteiin C ja S-i defitsiidi homosügootsust haruharva, kliiniliseks väljenduseks vastsündinute ***purpura fulminans***



Warfarin-indutseeritud nahanekroos



V faktori Leideni mutatsioon – 1994.a.

- kõige sagedasem hereditaarne trombofiilia (valges rassis 3 – 8 %, aga haruharva aafriklastel, jaapanlastel, hiinlastel)
- patofüsioloogiliseks aluseks on **koagulatsiooni** käigus aktiveeritud V faktori suhteline resistentsus füsioloogilise antikoagulandi -
 aktiveeritud prot.C – suhtes
 → vereanalüüsis APCR positiivsus

- ei soodusta arteriaalset tromboosi
- 1.VTE episood suhteliselt hilisemas eas võrreldes teiste trombofiiliatega; (sealjuures SVT>>KATE; stabiilsem tromb??)
- autosoom-dominantselt pärilik, samas **penetrantsus väga varieeruv**
 → suurel osal mutatsioonikandjatest ei kujune kunagi tromboosi!

- FVLeideni heterosügootide tromboosirisk on võrreldes teiste trombofiiliatega tunduvalt madalam
- võrreldes tervete kontrollgrupiga on tõenäosus saada elu jooksul tromboos ainult ca 2,2 x suurem!
- **NB!** tromboosirisk suureneb **koos** mõne teise trombofiiliaga (G20210A)

Protrombiini geeni G20210A mutatsioon

- kirjeldati 1996.a.
- sageduselt teine hered.trombofiilia
- valges rassis ~3% heterosügootide; harvaesinev asiaatidel, mustadel, indiaanlastel
- patofüsioloogiliseks aluseks on plasma protrombiini kontsentratsiooni tõus (protrombiin = trombiini prekursor)
- VTE relatiivne risk suureneb ~3x

Protrombiini geeni G20210A mutatsioon

- ei ole tõestatud seos arteriaalse tromboosiga
- → v.a. ühes töös näidatud seost noorte naiste müokardi infarktiga
- koos hormonaalse kontratseptioniga kirjeldatud ebatüüpilise lokalisatsiooniga tromboose, s.h. aju venoossetes siinustes.
- koos FV Leideniga suureneb ven.tromboosi esmase ataki ja ka retsidiivi risk

MTHFR C677T homosügootsus

- e. geneetiliselt determineeritud hüperhomotsüsteineemia
- seost venoosse tromboosiga näidatud üksikutes uuringutes

TROMBOFILNE "STAATUS"	VTE RELATIIVNE RISK
Normaalne	1
Oraalne kontratsepsioon (OK)	4
FVLeiden, heterosügoot	5-7
FVLeiden, heterosügoot + OK	30-35
FVLeiden, homosügoot	80
FVLeiden, homosügoot + OK	???? > 100
G20210A, heterosügoot	3
G20210A, homosügoot	????? arteriaalne tromboos????
G20210A, heterosügoot + OK	16
Proteiin C defitsiit, heterosügoot	7
Proteiin C defitsiit, homosügoot	Vastsündinu raske tromboos

Keda uurida trombofiilia suhtes?

- kui 1. VTE episood enne 40.-50.eluaastat
→ nii "idiopaatilise" tromboosi kui ka mööduva riskifaktoriga tromboosi puhul
- kui VTE horm.kontratsepsiooni, hormoonasendusravi, raseduse ajal
→ 50% rasedusaegsetest tromboosidest on seotud hereditaarse trombofiiliaga!
NB!Analüüsid õigel ajal!
- korduv VTE ; korduv VTE antikoagulantravi ajal

Keda uurida trombofiilia suhtes?

- ebatavalise lokalisatsiooniga VTE (aju ven.siinused, maksaveenid, reetina veenid jne.) enne 50.eluaastat
- VTE-ga koormatud pereanamnees – otstarbekas uurida just noori naisi
- (raske preeklampsia
- 2 järjestikust/3 mittejärjestikust ab; 1 surnultsünd pärast 20ndl.)
- VTE-ga lapsed
- vastsündinu *purpura fulminans*; täiskasvanute Warfarin-indutseeritud nahanekroos

Milliseid analüüse määrata?

- APCR, prot.C, vaba prot.S, ATIII
→ hemostasiogrammis
- kui APCR+
→ geenianalüüs V faktori Leideni mutatsioonile
- protrombiini G20210A mutatsioon
→ geenianalüüs

Millal määrata analüüse?

- **Hüübimisinäitajad** muutuvad usaldusväärseks alles
 - ca 2 kuud pärast sünnitust (raseduse ajal ↓prot.S, ↓ ATIII, tekib rasedusaegne APCR+)
 - ca 2 kuud pärast Marevan-ravi lõppu (Marevan alandab prot.C, prot.S.)
 - ca 2 kuud pärast hormoon.kontratseptsiooni lõppu (OK ajal muutused hemostasiogrammis sarnased rasedusaegsetele)

Millal määrata analüüse?

- SEEGA – liiga vara tehtud analüüside alusel hüperdiagnostika oht!
- alati välistada omandatud defitsiitide võimalus
- massiivse tromboosi ägedas faasis võivad analüüsid samuti muutuda – AT↓, prot.C ja prot.S↓
- kindlaks diagnoosiks vajalikud kordusanalüüsid!
- GEENIANALÜÜSE rasedus, Marevan-ravi, hormonaalne kontratseptsioon loomulikult ei mõjuta

Trombofiiliaga patsiendi käsitus :

- Ägeda VTE ravis mingeid erinevusi ei ole
- Warfarin- ravi kestvus?
 - varasemate aastate nõue “kõigile trombofiilikutele eluaegne warfarin-ravi” asendunud tunduvalt paindlikumate, individuaalset kasu-riski arvestavate soovitustega (Milline trombofiilia? Mis situatsioonis kujunes VTE? Muud riskifaktorid – nende kadumine-lisandumine?)

Trombofiiliaga patsiendi käsitus :

- kõige “agressiivsemad “
 - AT defitsiit,
 - FVLeideni homosügootsus,
 - G20210A homosügootsus;
 - FVLeiden + G20210A;
 - jt. kombineeritud trombofiiliad

Trombofiiliaga patsiendi käsitus :

- oluline nõustamine tulevikuks, s.t. **tromboprofülaktika riskiolukordadeks**
 - siin naistel lisaks nn. “soospetsiifilisi” riske:
 - hormonaalne kontratseptsioon, HAT
 - IVF-ga seonduv
 - rasedus

Seisukoht igapäevatööks:

- pärilik trombofiilia ilmneb kliinilise sündroomina (s.t. venoosse/art. trombembolismina) suhteliselt vähestel muutunud genotüübi kandjatel ja siis on üldjuhul soodustajaks mõni väline/omandatud lisariskifaktor
- seega **“ ravi patsienti, mitte analüüsi!”**,
kuid samas:
“ära kunagi unusta trombofiiliaga patsiendi eluaegselt kõrgeks tõusnud tromboosiriski!”
(riskifaktorite analüüs, tromboprofülaktika, patsiendi adekvaatne nõustamine, mitte hirmutamine!)

Tänan!