

Hereditaarse trombofiilia kliinilisest tähendusest.

Katrin Nõukas

2015.a.

Hereditaarne e. kaasasündinud trombofiilia

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

Venoosne tromboembolism (VTE) =

- jäsemete süvaveenide tromboos (SVT)
ja/või
- kopsuarteri tromboemboolia (KATE)
- nn. atüüpilise lokalisatsiooniga venoosne tromboos:
 - vistseraalne ven.tromboos (v.porta, v.mesent.jne.),
 - aju venossete siinuste tromboos

Kaasaegses käsituses on VTE

multifaktoriaalne haigus;

kliinilise sündroomi tekke määrab mitmete
omandatud ja kaasasündinud

prokoagulantsete riskifaktorite samaaegne
esinemine ja dünaamiline interaktsioon

Virchow`i triaad:

/1856.a./

- veresoone seina kahjustus
- venoosne staas või verevoolu muutus
- “vere koostisosade ebanormaalsused”
(kaasaegsem termin „hüperkoagulatsioon“, m.h. trombofiilia)

VTE (SVT ja KATE) RISKIFAKTORID:

- **VARASEM SVT/KATE!!!** – enim unustatud
- onkoloogiline haigus ; kasvajatevastane ravi
- vanus > 60 aastat (raseduse puhul > 35 a.)
- operatsioon ; anesteesia (üldn.> spin.)
- suur trauma või alajäseme vigastus
- immobiilsus (näit.halvatus,kipsis jäse; lamamine)
- ülekaalulisus
- müeloproliferatiivne haigus, nefrootiline sündroom, põletikuline soolehaigus, sepsis
- krooniline südame- või hingamispuudulikkus
- **trombofiilia** (kaasasündinud, omandatud)
- rasedus, OK, HAT; IVF
- veenikompressioon, alum.õõnesveeni anomaalia

AJUTISED VÕI PÜSIVAD

VTE geneetilised riskifaktorid e. hereditaarne trombofiilia

- 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.)

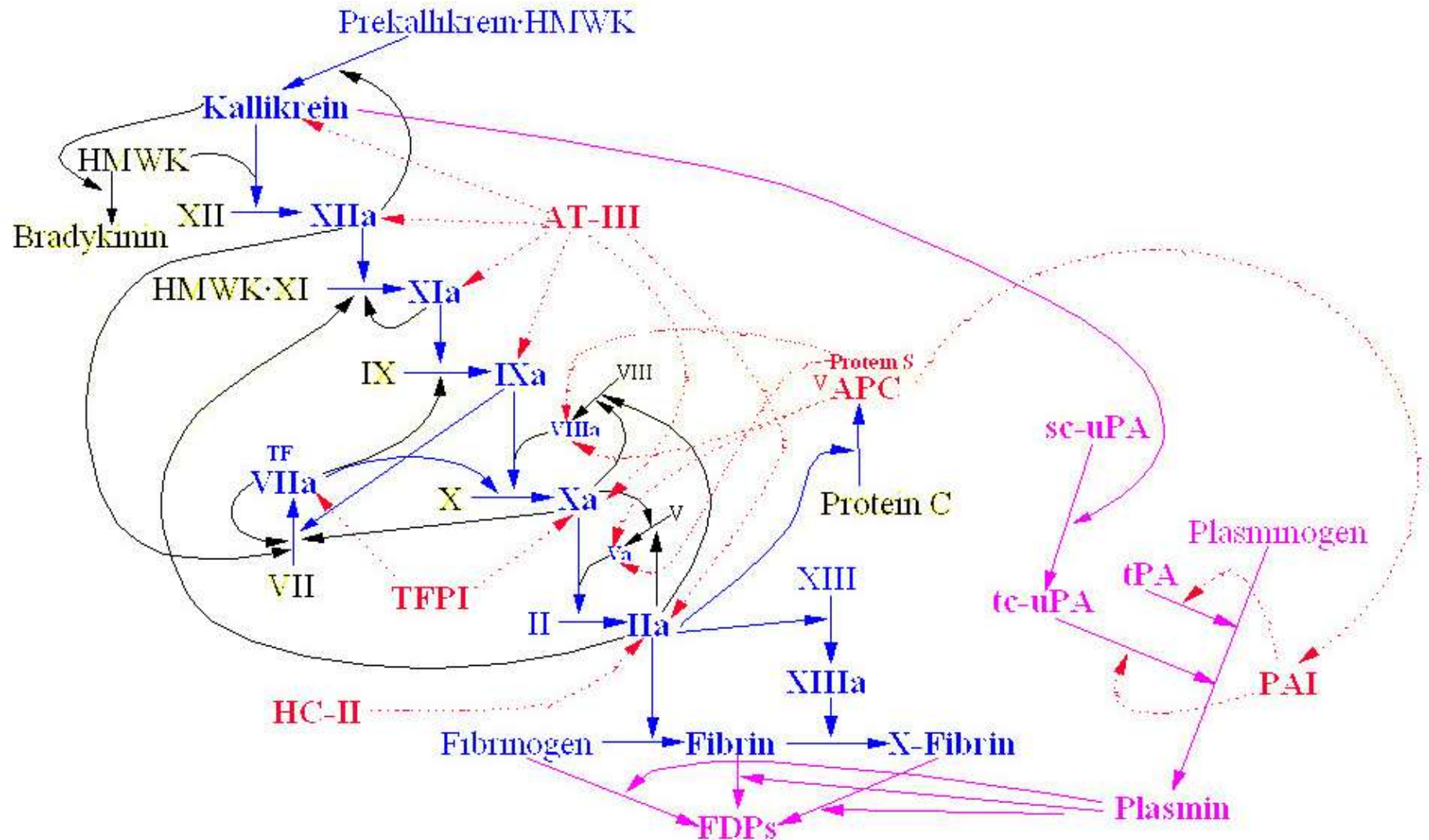
Hinnanguline levimus

	üldpopulatsioon 10(-20) %	VTE-ga patsiendid	tromboosiga perekonnad
Prot.C def.	< 0,05 %	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 füsioloogiline 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 heterosügootid, homosügootide haruharva

ANTITHROMBIN-SITES OF ACTION



AT defitsiit

- 2 põhilise alatüübina:
 - I tüüp - kvantitatiivne, s.t. AT vaegus
 - II tüüp (omakorda alatüüpidega) – kvalitatiivne, s.t. anomaalne molekul muutunud aktiivsusega
- defitsiidi puhul AT 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 tegelikku defitsiiti /
- pereanamnees oluline, abi võib olla vanemate uurimisest
- geenianalüüs olemas, otstarbekas piiripealsete AT väärtuste juures – otsustab geneetik

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

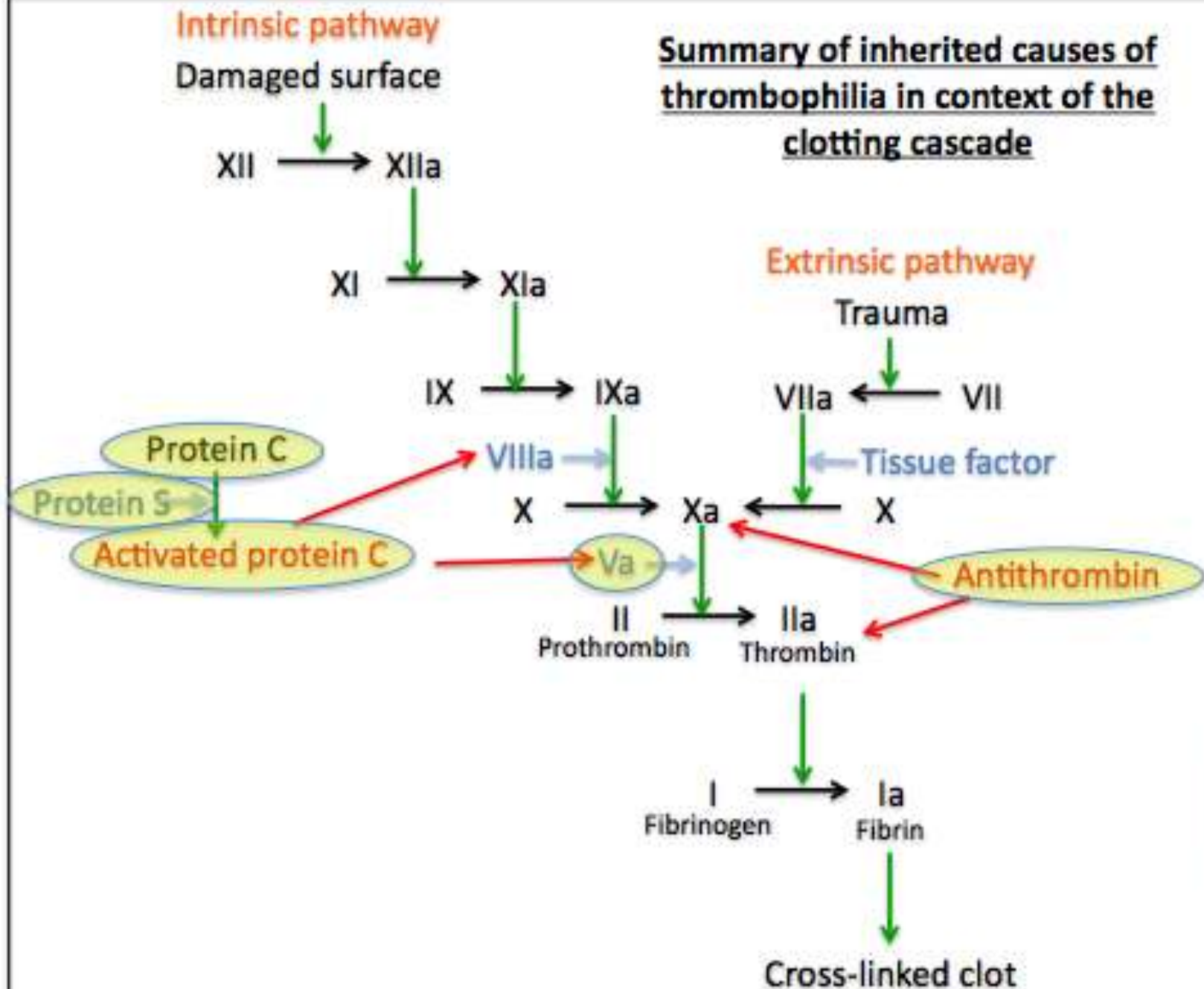
Proteiin C defitsiit

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

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?)

Summary of inherited causes of thrombophilia in context of the clotting cascade



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



Warfarin-indutseeritud nahanekroos proteiinS-i defitsiitsuse korral



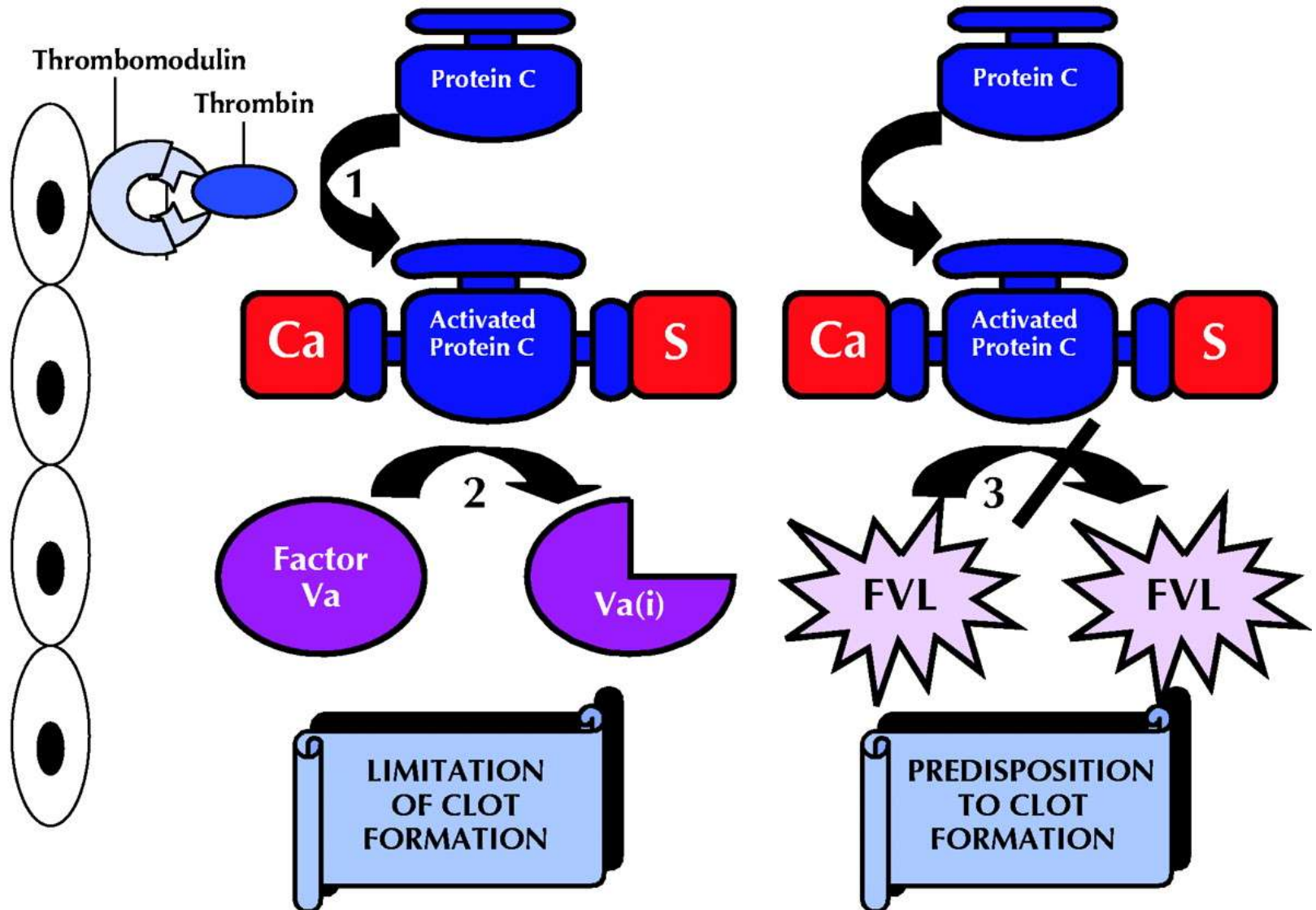
V faktori Leideni mutatsioon – 1994.a.

- kõige sagedasem hereditaarne trombofiilia (valges rassis 3 – 8 %, aga haruharva jaapanlastel ja teistel asiaatidel)
- patofüsioloogiliseks aluseks on **koagulatsioon**i käigus aktiveeritud V faktori suhteline resistentsus füsioloogilise antikoagulandi -
 - aktiveeritud prot.C (APCR) – suhtes
 - vereanalüüsis (hemostasiogrammis)
 - APCR positiivsus

Vascular endothelium

NORMAL SEQUENCE OF EVENTS

ACTIVATED PROTEIN C RESISTANCE



- 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 hereditaarne trombofiilia
- valges rassis ~3% heterosügootne; 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 kombineeritud hormonaalse kontratseptiooniga (KHK) kirjeldatud ebatüüpilise lokalisatsiooniga tromboose, s.h. aju venoossetes siinustes.
- koos FV Leideniga suureneb tromboosi esmase ataki ja ka retsidiivi risk

MTHFR C677T homosügootsus

- e. geneetiliselt determineeritud hüperhomotsüsteineemia
- seost venoosse tromboosiga näidatud vaid üksikutes uuringutes; käesoleva hetke andmete alusel kliinilises töös tähendust ei oma

TROMBOFIILNE “STAATUS”	VTE RELATIIVSE RISKI ↑
Normaalne	1
Kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon (KHK)	3-4x
FVLeiden, heterosügoot	5x
FVLeiden, heterosügoot + KHK	30-35x
FVLeiden, homosügoot	80x
FVLeiden, homosügoot + KHK	???? > 100x
G20210A, heterosügoot	3x
G20210A, homosügoot	????? arteriaalne tromboos????
G20210A, heterosügoot + KHK	16x
Proteiin C defitsiit, heterosügoot	7x
Proteiin C defitsiit, homosügoot	vastsündinu raske tromboos
Proteiin S defitsiit, heterosügoot	6x
Proteiin S defitsiit, homosügoot	vastsündinu raske tromboos
AT defitsiit, heterosügoot	5x
AT defitsiit, homosügoot	loote antenataalne surm

Keda uurida trombofiilia suhtes?

- kui 1. VTE episood enne 40.-50.eluaastat
→ nii “idiopaatilise” tromboosi kui ka mööduva riskifaktoriga tromboosi puhul
- kui VTE horm.kontratseptsiooni, hormoonasendusravi, raseduse ajal
→ 50% rasedusaegsetest tromboosidest on seotud hereditaarse trombofiiliaga!

NB!Analüüsid õigel ajal (vt.edaspidi)

- korduv VTE ; korduv VTE antikoagulantravi ajal

Keda uurida trombofiilia suhtes?

- ebatavalise lokalisatsiooniga VTE
(aju ven.siinusused, vistseraalsed 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 mutatasioon
→ geenianalüüs

Millal määrata analüüse?

- **Hüübimisinäitajad** muutuvad usaldusväärseks alles
 - ca 2 kuud pärast sünnitust/raseduse katkemist (raseduse ajal ↓ prot.S, ↓ ATIII, tekib rasedusaegne APCR+)
 - ca 2 kuud pärast Marevan-ravi lõppu (Marevan alandab prot.C, prot.S. pikaks ajaks)
 - ca 2 kuud pärast hormoonkontratseptsiooni lõppu (KHK 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 analüüsid samuti ebausaldusväärsed
- kindlaks diagnoosiks vajalikud kordusanalüüsid!
- GEENIANALÜÜSE rasedus, Marevan-ravi, hormonaalne kontratseptsioon loomulikult ei mõjuta

Trombofiiliaga patsiendi käsitletus :

- Ägeda VTE ravis mingeid erinevusi ei ole:
 - madalmolekulaarne hepariin s/c + Marevan, kuni INR >2 → Marevani monoteraapia(INR 2-3)
 - uued direktsed antikaogulandid (rivaroksabaan, apiksabaan, dabigatraan) sobivad samuti

Trombofiiliaga patsiendi käsitletus :

- antikoagulantravi kestus?
 - varasemate aastate nõue *“kõigile trombofiilikutele pärast 1.episoodi eluaegne warfariin-ravi”* asendunud tunduvalt paindlikumate, individuaalset kasu-riski arvestavate soovitustega (Milline trombofiilia? Mis situatsioonis kujunes VTE? Muud riskifaktorid – nende kadumine-lisandumine?)

Trombofiiliaga patsiendi käsitletus :

- kõige “agressiivsemad “

AT defitsiit,

FVLeideni homosügootsus,

G20210A homosügootsus;

FVLeiden + G20210A;

jt. kombineeritud trombofiiliad

Trombofiiliaga patsiendi käsitletus :

- oluline nõustamine tulevikuks, s.t.
tromboprofülaktika riskiolukordadeks
- siin naistel lisaks nn. “soospetsiifilisi” riske:
 - kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon (KHK);hormoonasendusravi (HAT)
 - IVF-ga seonduv
 - rasedus

Trombofiilia ja horm.kontratseptsioon

- KHK ja trombofiilia puhul prokoagulantseid toimed summeeruvad
- trombofiiliaga naistel KHK-ga seotud tromboos tavaliselt 1. kasutamisaasta jooksul
- **ainult progestageeni** sisaldavad kontratseptiivid trombofiilikute VTE riski ei suurenda
- kõigi naiste skriinimine trombofiilia suhtes ei ole kulutõhus ega ravijuhistes ka soovitatud

Trombofiilia ja hormoonasendusravi

- suukaudse HAT-i toimed hüübimissüsteemile sarnased hormonaalsele kontratseptsioonile, seega VTE risk tõuseb (samas absoluutarvud madalad)
- trombofiilia kaasumisel prokoagulantseid toimeid summeeruvad ja tromboosirisk kasvab!
- + lisanduvad VTE üldised lisariskifaktorid (iga, suitsetamine, kaasuvad haigused)

Rasedus ja trombofiilia

- naine, kellel on trombofiilia ja varasem VTE, s.h. VTE suukaudse kontratseptsiooni või eelmise raseduse ajal, **peaks kindlasti saama uue raseduse ajal tromboprofülaktikat MMH-ga – rasedusaegse retsidiivi risk VÄGA KÕRGE!**
- kui VTE-d pole olnud, kuid naisel teada **trombofiilia**, hinnata trombofiilia “raskust”, muude riskifaktorite olemasolu (vanus, kaal jne.) ja kaaluda ka siin tromboprofülaktikat!

- samas - HATi transdermaalse manustamise korral toimet hüübimissüsteemile täheldatud ei ole

Ravijuhendid hoiatavad –

suukaudne östrogeen HAT-i koosseisus trombofiilikule vastunäidustatud!

Seisukoht igapäevatöös:

- 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 kõrgenenud tromboosiriski!”

(riskifaktorite analüüs, tromboprofülaktika, patsiendi adekvaatne nõustamine, mitte hirmutamine!)

