

Hereditaarse trombofiilia kliinilisest tähendusest

**Katrin Nõukas
2020.a.**

Venoosne tromboembolism (VTE) =

Jäsemete süvaveenide tromboos (SVT)

Kopsuarteri tromboemboolia (KATE)

Nn. atüüpilise lokalisatsiooniga venoosne tromboos:
vistseraalne venoosne tromboos (v.porta,
v.hepatica, v.mesenterica 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

**VTE käivitumisel oluline Virchow`i triaad:
/1856.a./**

Veresoone seinahälgustus

Venoosne staas või verevoolu muutus

“Vere koostisosade ebanormaalsused”

(kaasaegne termin „hüperkoagulatsioon“, m.h. geneetiline või omandatud **trombofiilia**)

Hereditaarne e. kaasasündinud trombofiilia

→ geneetiliselt tingitud muutused organismi hüübesüsteemis, mis tingivad eluaegse kõrgenenud riski trombooside tekkeks eelkõige venoosses (harva ka arteriaalses) süsteemis.

Hüübesüsteemi pro- ja antikogulantne tasakaal võib teatud olukordades kalduda prokoagulantse poole.

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)
Ülekaalul
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

Defektne füsioloogiline antikoagulatsioon:

Antitrombiini (AT) defitsiit (1960-ndad)

Prot.C ja prot.S defitsiit (1980-ndad)

V faktori Leideni mutatsioon (1994.a. →
Bertina, Koeleman, Koster; ajakiri "Nature")

Prokoagulandi suurenenud produktsioon:

Protrombiini G20210A mutatsioon (1996.a.)

(ebaselge seos VTE riskiga →

hüperhomotsüsteineemia?, VIII f. liig?jne.)

Hinnanguline levimus

| | üldpopulatsioon 10(-20) % | VTE-ga patsiendid | tromboosiga perekonnad |
|------------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Prot.C def. | < 0,05 % | 3-5 % | 5 % |
| Prot.S def. | 0,01-0,2 % | 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. Norm 80-120%.

1965.a. Norra hematoloog Olav Egeberg uuris korduvate VTE-dega perekonda

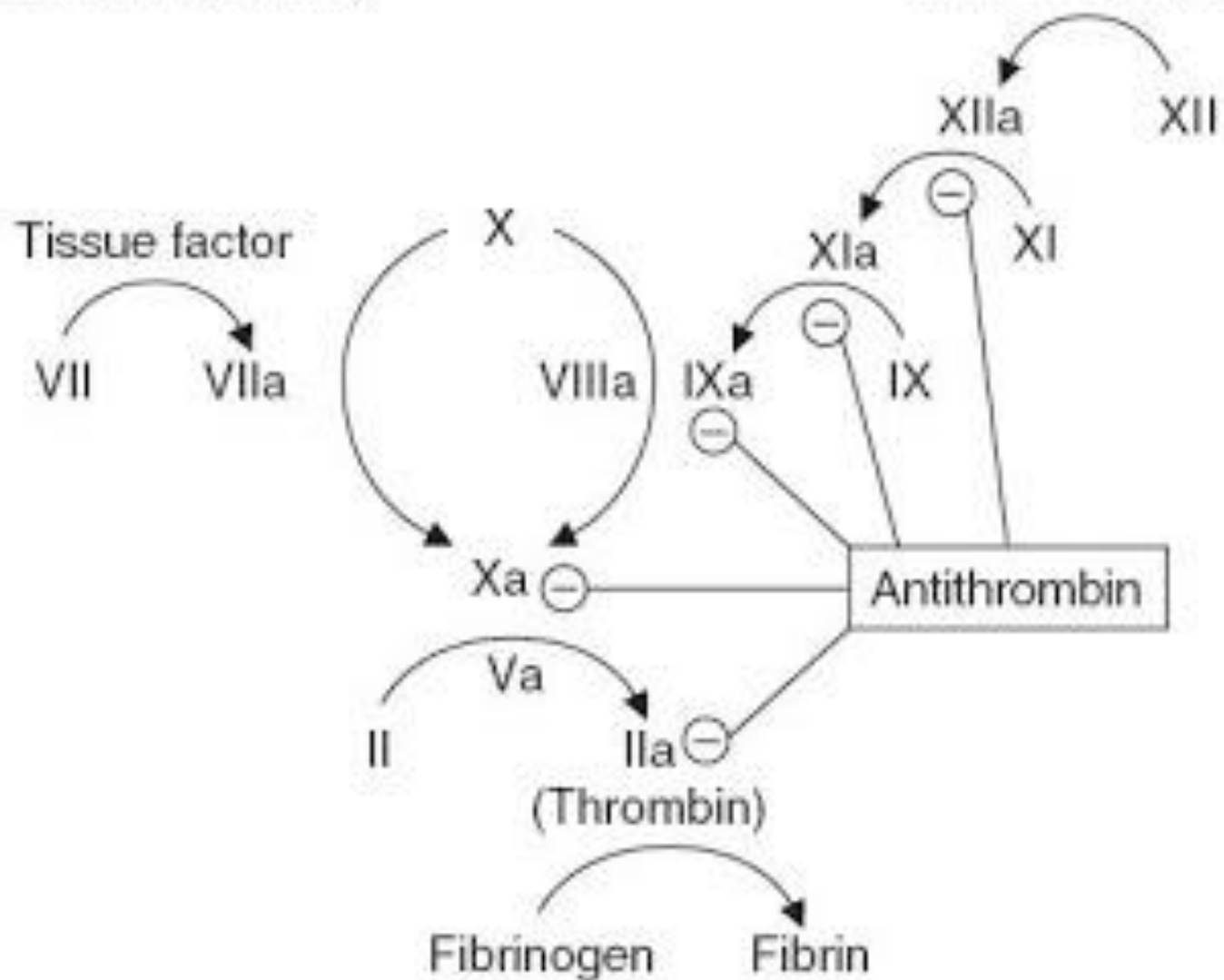
AT defitsiit autosoom-dominantselt pärilik

defektne geen 1.kromosoomis;

valdav osa kandjatest on heterosügoodid, homosügoote haruharva

Extrinsic pathway

Intrinsic pathway



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
<70%)

Harv (0,02 – 0,05%), kuid **kõige trombogeensem**
teadaolev hereditaarne trombofiilia

AT defitsiit

→ ca 70%-l mutatsiooni kandjatest 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

püsiv või ajutine

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:

SERPINC1 geen

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

I tüüp – kvantitatiivne

II tüüp – kvalitatiivne, s.t.alanenud aktiivsus

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

Proteiin C sünteesi kodeerib *PROC-geen*

Proteiin C defitsiit

Nn."trombofiilsetes perekondades" suureneb
VTE risk 8-10x

40.eluaastaks on ~50%-l esinenud esimene VTE
episood

Seos raseduspatoloogiaga?

Seos arteriaalse tromboosiga?

→ tõenduspõhine kinnitus puudub

Proteiin S defitsiit

ProteiinS esineb plasmas 2 vormina – füsioloogilise antikoagulatsiooni seisukohalt on oluline vaba prot.S, mis on aktiveeritud prot.C kofaktor

Autosoom-dominantselt pärilik; harv patoloogia

Sünteesi kodeerib *PROS1* geen

I, II, III alatüüp

ProteiinS defitsiit

ProteiinS defitsiidiga heterosügootidest 60-80% saab VTE

VTE risk kasvab, kui vaba prot.S vähenenud 15-50% normist

Võimalik seos arteriaalse tromboosiga ?
(noore ea insult?)

Intrinsic pathway
Damaged surface

XII → XIIa

XI → XIa

IX → IXa

VIIIa → X → Xa

II (Prothrombin) → IIa (Thrombin)

I (Fibrinogen) → Ia (Fibrin)

Cross-linked clot

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

Extrinsic pathway

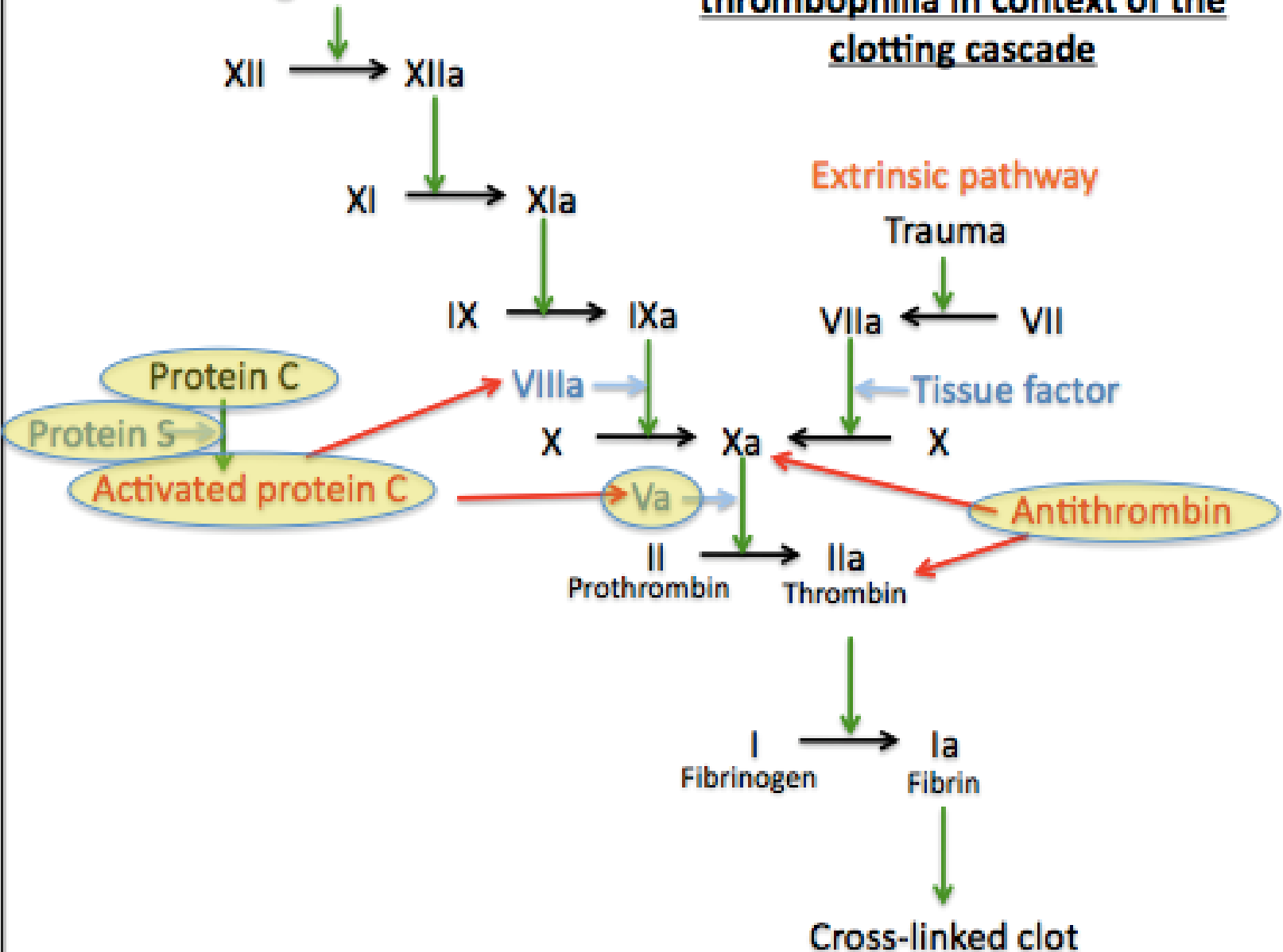
Trauma

VII → VIIa

Tissue factor → VIIa → X → Xa

Antithrombin

Protein C → Activated protein C
Protein S → Activated protein C



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



Warfarin-indutseeritud nahanekroos proteiinS-i defitsiitsuse korral



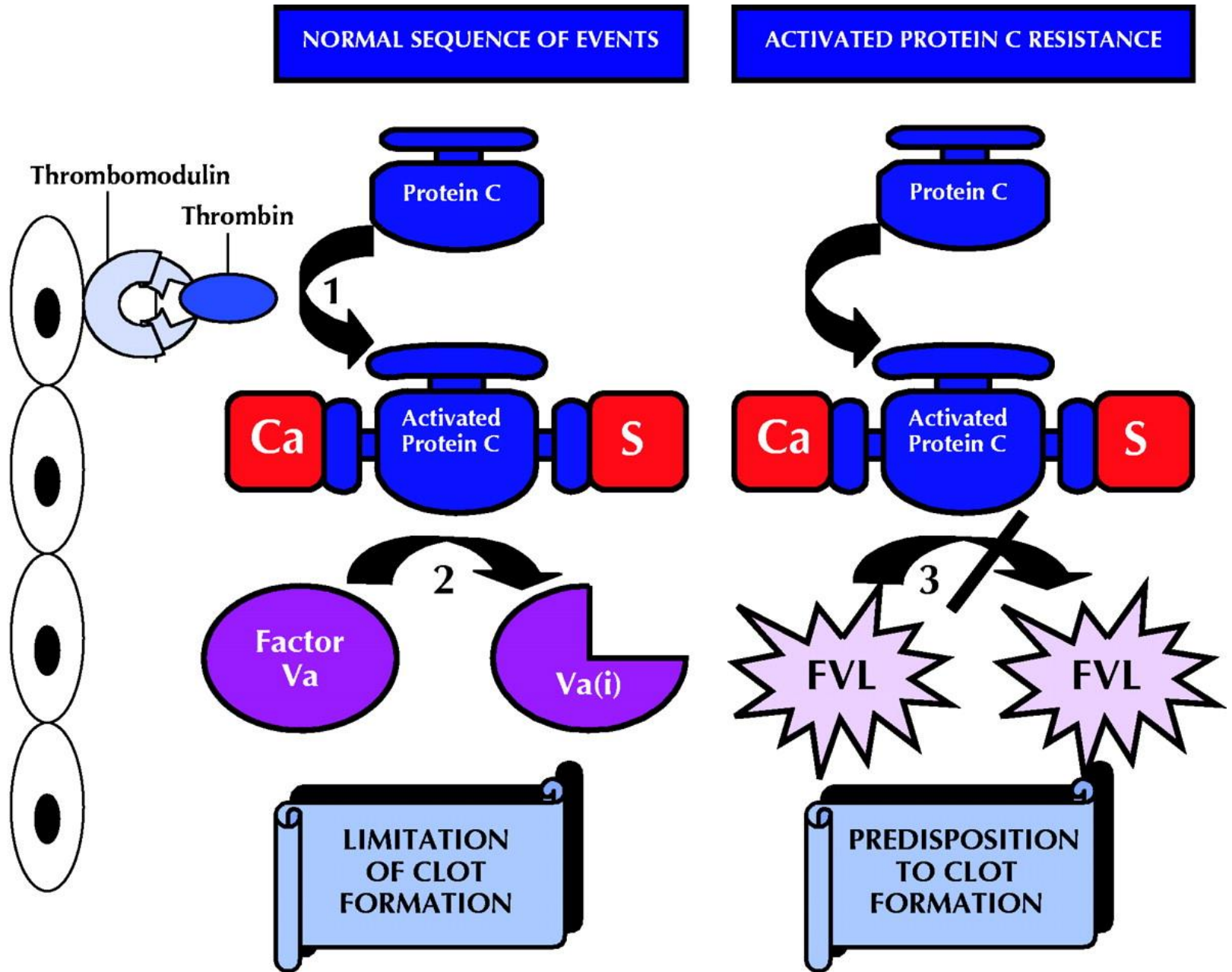
V faktori Leideni mutatsioon – 1994.a.

Kõige sagedasem hereditaarne trombofiilia
(valges rassis 3 – 8 %, aga haruharva
jaapanlastel ja teistel asiaatidel)

Patofüsioloogiliseks aluseks on **koagulatsiooni**
käigus aktiveeritud V faktori suhteline
resistentsus füsioloogilise antikoagulandi -
aktiveeritud prot.C (APCR) – suhtes

→ vereanalüüsis (hemostasiogrammis)
APCR positiivsus

Vascular endothelium



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

→ vaid u 5%-l mutatsioonikandjatest
kujuneb VTE

Suurendab VTE relat.riski 3-8x; olulised muud
kaasuvad VTE riskifaktorid

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% heterosügoote; 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 venossetes siinustes.
- koos FV Leideniga suureneb tromboosi esmase ataki ja ka retsidiivi risk

MTHFR C677T homosügootsus

- e. geneetiliselt determineeritud hüperhomotsüsteineemia

Praegune seisukoht → seost venoosse tromboosiga ei ole ja trombofiiliaks ei diagnoosita

| TROMBOFIILNE "STAATUS" | VTE RELATIIVSE RISKI ↑ |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|
| Normaalne | 1 |
| Kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon (KHK) | 3-4x |
| FVLeiden, heterosügoot | 2-3 x |
| 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 provotseerimata 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 enne 50.eluaastat
(aju ven.siinusused, vistseraalsed veenid jne.)

VTE-ga koormatud pereanamnees – otstarbekas uurida
just noori naisi

Raske preeklampsia; 2 järjestikust/3 mittejärgestikust
ab; 1 surnultsünd pärast 20ndl. → raseduspatoloogia
kontekstis ravijuhised erinevatel seisukohtadel

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 hormon.kontratseptsiooni 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 käsitus :

Ägeda VTE ravis mingeid erinevusi ei ole:

- „klassikaline“ skeem: madalmolekulaarne hepariin s/c + Marevan, kuni INR >2 → Marevani monoteraapia(INR 2-3)
- uued direktsed antikaogulandid (rivaroksabaan, apiksabaan, dabigatraan, edoksabaan) sobivad samuti

Trombofiiliaga patsiendi käsitus :

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 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:

- 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 prokoagulantsed toimed summeeruvad ja tromboosirisk kasvab!

- + lisanduvad VTE üldised lisariskifaktorid (iga, suitsetamine, kaasuvad haigused)

Transdermaalne HAT lubatud!

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! Riskitabel!

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:

“hereditaarne trombofiilia on riskifaktor kogu eluks”

(patsiendi adekvaatne nõustamine, mitte hirmutamine -> riskisituatsioonide tutvustamine, tromboprofülaktika-alane nõustamine jne.)

