

Wrodzona trombofilia a żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism

Krystyna Zawilska

Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia, Poznań

Streszczenie

Wrodzona trombofilia występuje u około 8% polskiej populacji i u ponad połowy chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (VTE). Niedobór antytrombiny, białka C lub białka S zwiększa ryzyko zachorowania na VTE 4–10-krotnie, ale zdarza się rzadko tj. u mniej niż 0,5% populacji. Występujące u około 5% populacji przyczyny wrodzonej trombofilii — czynnik V Leiden i mutacja 20210A genu protrombiny — zwiększają to ryzyko 2–5-krotnie. Nie przeprowadzono dotąd u pacjentów z VTE randomizowanych badań klinicznych, w których oceniono by wpływ diagnozowania trombofilii na sposób leczenia i jego wyniki. Z badań obserwacyjnych wynika, że obecność trombofilii nie wpływa na skuteczność leków przeciwkrzepliwych, a częstość nawrotów VTE u pacjentów z trombofilią jest tylko nieznacznie zwiększona. W związku z tym badania w kierunku trombofilii nie powinny być wykonywane rutynowo. Decyzję w tej sprawie powinno się podejmować indywidualnie u każdego pacjenta, z uwzględnieniem jego preferencji. Natomiast, ze względu na zwiększone ryzyko pierwszego zachorowania, nawrotu VTE i powikłań ciąży, badania w kierunku trombofilii powinno się przeprowadzać u kobiet bez objawów w wieku koncepcyjnym z rodzin obciążonych niedoborem antytrombiny, białka C lub białka S albo nosicielstwem homozygotycznych postaci mutacji Leiden genu czynnika V lub mutacji 20210A genu protrombiny, a także u pacjentów po przebyciu samoistnej VTE, z wywiadem rodzinnym obciążonym VTE u krewnego pierwszej linii, gdy zamierza się przerwać leczenie przeciwkrzepliwe.

Słowa kluczowe: trombofilia, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, antytrombina, białko C, białko S, czynnik V Leiden, mutacja 20210A genu protrombiny

Hematologia 2013; 4, 1: 35–42

Abstract

Hereditary thrombophilia can be identified in about 8% of Polish population and in approximately half of patients presenting with venous thromboembolism (VTE). Deficiency of antithrombin, protein C and protein S increases the risk of a first VTE by 4–10-fold but is rare (< 0.5% of population), whereas factor V Leiden and the prothrombin G20210A gene increase this risk by 2–5-fold and are common (about 5% of population). There are no randomized trials that have compared testing for thrombophilia with no testing. Observational studies indicate that anticoagulants are equally effective in patients with and without thrombophilia, and that patients who have had VTE and have thrombophilia are at most at slightly increased risk of recurrence. Therefore, routine thrombophilia testing of patients with VTE is not indicated. Careful counseling with knowledge of absolute risks helps patients in making an informed decision in which their own preferences should

Adres do korespondencji: Krystyna Zawilska, Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia, ul. Szkolna 8/12, 61–833 Poznań, tel.: 61 823 89 63, faks: 61 833 17 65, e-mail: k.zawilska@interia.pl

be taken into account. Thrombophilia testing may be useful in asymptomatic women who intend to be pregnant in families with antithrombin, protein C, and protein S deficiency or homozygosity for factor V Leiden or prothrombin G20210A gene, as well as to patients who have had unprovoked VTE and who have a first-degree relative who has had VTE if it is planned to stop anticoagulation treatment.

Key words: thrombophilia, venous thromboembolism, antithrombin, protein C, protein S, factor V Leiden, prothrombin G20210A gene mutation

Hematologia 2013; 4, 1: 35–42

Wprowadzenie

Roczna zachorowalność na zakrzepicę żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) w krajach wysoko uprzemysłowionych wynosi 1/1000 osób, spośród których 1–2% umiera z powodu zatorowości płucnej, a u około 25% rozwija się zespół pozakrzepowy [1]. Dlatego ważnym problemem społecznym jest identyfikacja osób z genetyczną predyspozycją do zachorowania na zakrzepicę żylną. Wrodzoną trombofiliją nazywana jest genetycznie uwarunkowana skłonność do zakrzepicy żylną lub rzadko tętniczej, związana z nieprawidłowościami hematologicznymi. Jest to cecha dziedzicząca się zwykle w sposób autosomalny, najczęściej występująca w postaci heterozygotycznej, spowodowana mutacjami hamującymi geny kodujące naturalne inhibitory krzepnięcia (antytrypsinę, białko C, białko S) albo aktywującymi geny odpowiedzialne za syntezę niektórych czynników krzepnięcia. Trudno wytłumaczyć, dlaczego obniżenie aktywności czynników krzepnięcia do około 50% nie powoduje skazy krwotocznej, natomiast takie samo obniżenie aktywności naturalnych inhibitorów krzepnięcia zwiększa ryzyko zakrzepowe.

Częstość występowania znanych przyczyn wrodzonej trombofilii wykazuje duże różnice etniczne i geograficzne. W ogólnej populacji rasy białej, w tym w Polsce, ocenia się ją na średnio 8%. Najczęstszą

przyczyną (2–15%) wrodzonej trombofilii u osób rasy białej jest mutacja G1691A genu czynnika V (Arg506Glu) — czynnik V Leiden. W Polsce mutację tę wykryto u 4,1–5% ludności i u 19,2–20% pacjentów z DVT przebyłą przed 45. rokiem życia [2–4]. Następną pod względem częstości występowania przyczyną trombofilii wśród przedstawicieli rasy białej jest polimorfizm G20210A genu protrombiny, który stwierdza się u 4,0% ludności w Europie Południowej i 2,0% w Europie Północnej. W badaniach przeprowadzonych w polskiej populacji wykazano obecność tego polimorfizmu u 0,8–1,8% osób zdrowych i u 8,6% pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE, *venous thromboembolism*) w wywiadzie [4, 5]. Rzadziej wykrywa się niedobór naturalnych antykoagulantów (tab. 1).

Trombofilia może być skutkiem defektu wielogenowego. U blisko 15% chorych z zakrzepicą żylną występują co najmniej dwa rodzaje wrodzonej trombofilii [6]. Zbiorcza analiza pięciu badań obejmujących 2310 chorych z co najmniej jednym epizodem VTE w wywiadzie i 3204 osoby zdrowe wykazała obecność czynnika V Leiden u 18,6% chorych i u 4,5% osób z grupy kontrolnej (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 4,5). Mutację G20210A genu protrombiny stwierdzono u 9,6% chorych i u 2,9% osób zdrowych (OR 3,8). Podwójnego stanu heterozygotycznego nie wykryto u żadnej z osób, z grupy kontrolnej, natomiast występował on u 2,2%

Tabela 1. Charakterystyka najważniejszych anomalii powodujących wrodzoną trombofiliją (źródło [6])

Table 1. Characteristics of main features of hereditary thrombophilia (source [6])

Białko	Antytrypsin	Białko C	Białko S	Czynnik V	Protrombina
Gen kodujący	1q23-25	2q13-14	3p11	1q21-22	11p11-q12
Typ mutacji	Różnorodne mutacje			Arg506Gln	G20210A
Częstość występowania w populacji ogólnej (%) (Europa, rasa kaukaska)	0,02	0,2–0,4	0,7–2,3	2–10	2–4
Główny mechanizm działania prozakrzepowego	Obniżona inaktywacja trypsin i czynnika Xa	Obniżenie inaktywacji czynników Va i VIIIa		Oporność czynnika V na działanie APC	Zwiększone stężenie protrombiny w osoczu

APC (*activated protein C*) — aktywne białko C

pacjentów z przebyłą VTE (OR 20). Okazało się, że 23% nosicieli polimorfizmu G20210A genu protrombiny ma jednocześnie mutację Leiden genu czynnika V, a 12% nosicieli mutacji Leiden genu czynnika V ma jednocześnie mutację G20210A genu protrombiny [7]. W badaniach przeprowadzonych w Polsce wykazano, że u 10% nosicieli heterozygotycznego niedoboru białka C, u 30% nosicieli polimorfizmu G20210A genu protrombiny i u 10% rodzin z niedoborem antytrombiny występuje jednocześnie mutacja Leiden genu czynnika V.

Niedobór antytrombiny

Antytrombina (AT) jest naturalnym antykoagulantem z grupy serpin hamującym wiele aktywnych czynników krzepnięcia, przede wszystkim trombinę oraz aktywne czynniki X, IX i XI. Jej aktywność 1000-krotnie zwiększają związany ze ścianą naczyniową siarczan heparanu oraz heparyna, która wiąże się z sekwencją pentasacharydową cząsteczki AT. W bazie danych istnieje około 130 mutacji (delecje, mutacje typu *missense*, mutacje nonsensowne) genu AT; ich dziedziczenie określono jako autosomalne dominujące. Mutacje te mogą powodować obniżenie stężenia białka i/lub zmniejszenie aktywności AT. Wrodzony, występujący rodzinnie niedobór AT po raz pierwszy opisał Egeberg w 1965 roku — rozpoczęła się wówczas era badań nad trombofilią [8]. Homozygotyczny niedobór AT typu I (zmniejszenie stężenia białka i jego aktywności) u człowieka i u genetycznie zmodyfikowanych myszy jest cechą letalną. W typie II niedoboru AT stężenie białka pozostaje prawidłowe, ale nieprawidłowa jest jego aktywność. W niedoborach typu II defekt może dotyczyć centrum aktywnego (II_{RS}) albo miejsca wiążącego heparynę (II_{HBS}). Opisano także 11 różnych mutacji (typ II_{PE}) w obrębie centrum reaktywnego cząsteczki AT, w których obniża się też stężenie białka, prawdopodobnie z powodu zaburzeń syntezy i katabolizmu. Homozygotyczny niedobór typu II_{RS} jest również cechą letalną, opisano natomiast przypadki żyjących homozygot niedoboru AT typu II_{HBS} . Heterozygotyczny niedobór AT typu I powoduje 10-krotnie zwiększone ryzyko zakrzepowe, (ok. 1% zachorowań na VTE/rok); jest wykrywany u 1–2% chorych na VTE [9]. Heterozygotyczne niedobory typu I i II_{RS} powodują większe zagrożenie zakrzepowe niż heterozygotyczne nosicielstwo niedoboru AT typu II_{HBS} .

Niedobór białka C

Białko C wiąże się ze swoistym receptorem na powierzchni śródbłonna naczyniowego (EPCR, *en-*

dothelial protein C receptor) i ulega aktywacji przez kompleks trombina–trombomodulina. Aktywne białko C (APC, *activated protein C*) jest naturalnym antykoagulantem, którego mechanizm działania polega na inaktywacji aktywnego czynnika V (Va) i aktywnego czynnika VIII (VIIIa) przez rozszczepianie określonych wiązań peptydowych w ich cząsteczce. Wiązaniemi wrażliwymi na działanie białka C w łańcuchu ciężkim cząsteczki czynnika Va są R506 i R306. Białko C zwiększa 20-krotnie hydrolizę wiązania R306. W łańcuchu ciężkim cząsteczki czynnika VIIIa APC powoduje dwufazową hydrolizę wiązań R562 i R336, a reakcję tę przyspiesza obecność białka S i czynnika V. W wyniku działania APC dochodzi do zmniejszenia generacji trombiny. Pierwszy opis wrodzonego niedoboru białka C pochodzi z 1981 roku (Griffin i wsp.). Opisano dotąd ponad 160 mutacji genu białka C, z dziedziczeniem autosomalnym dominującym o zmiennej penetracji [6]. W typie I niedoboru (75% przypadków) stężenie białka C jest obniżone, a w typie II — prawidłowe, zmniejsza się natomiast aktywność antykoagulacyjna i amidolityczna (typ IIa) albo tylko aktywność antykoagulacyjna (typ IIb). Homozygotyczny niedobór białka C (aktywność < 5%) powoduje plamicę piorunującą u noworodków — dzieci zwykle umierają wkrótce po porodzie z powodu masywnej zakrzepicy i ciężkiej skazy krwotocznej. Heterozygotyczny niedobór białka C zwiększa zagrożenie zakrzepowe; jest rozpoznawany u około 5% pacjentów z VTE. Wykazano, że w grupie pacjentów w wieku poniżej 70 lat aktywność białka C poniżej 67% zwiększała 3-krotnie względne ryzyko zachorowania na DVT [10].

Niedobór białka S

Białko S występuje w osoczu w formie wolnej (30–40%), która jest kofaktorem APC oraz w formie związanej z białkiem wiążącym składową komplementu C4b (C4BP, *C4 binding protein*). Białko S, wchodzące w skład kompleksu z C4BP, bierze udział w wiązaniu C4BP z ujemnie naładowanymi fosfolipidami błon komórkowych, na przykład komórek apoptotycznych, zapewniając lokalną aktywację komplementu. Niedobór wolnego białka S powoduje zagrożenie zakrzepowe poprzez zaburzenie działania APC i zwiększoną w związku z tym generację trombiny. W typie I niedoboru obniżają się stężenia całkowitego białka S (zwykle do 50%) i wolnego białka S (< 20%), typ II cechuje się zmniejszeniem aktywności przy prawidłowym stężeniu wolnego białka S, a w typie III stężenie

całkowitego białka S jest prawidłowe lub zbliżone do prawidłowego, ale zmniejsza się stężenie wolnego białka S. Najprawdopodobniej typy I i III stanowią odmianę fenotypową tego samego defektu genetycznego. W 1984 roku Comp i wsp. jako pierwsi opisali niedobór białka S. Dotąd wyodrębniono ponad 200 różnych mutacji genu białka S. Charakteryzuje je autosomalny dominujący sposób dziedziczenia o zmiennej penetracji [11]. Homozygotyczny niedobór białka S, podobnie jak niedobór białka C, powoduje plamicę piorunującą i martwicę skóry u noworodków; defekt heterozygotyczny znacznie zwiększa zagrożenie VTE. Stężenie białka S jest niższe u kobiet w wieku poniżej 45 lat (ok. 55%), u kobiet przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne oraz podczas ciąży. W badaniach prospektywnych stwierdzono, że częstość zachorowania na VTE u osób z niedoborem białka C wynosi około 0,5%, a u osób z niedoborem białka S waha się od 0,5% do 1,65%/pacjentorok [12]. Prawdopodobieństwo zachorowania na VTE w wieku do 45. roku życia wynosi 50%. Niedawno wykazano, że stężenie wolnego białka S poniżej 41% u pacjentów z niedoborem typu III zwiększa 5,6-krotnie ryzyko zachorowania na DVT w porównaniu z osobami, u których stężenie to wynosi powyżej 91% [13].

Mutacja Leiden genu czynnika V (Arg506Glu)

Wstępny rozpad wiązania R506 w cząsteczce aktywnego czynnika V (Va) pod wpływem APC jest niezbędny do optymalnej inaktywacji tego czynnika. Substytucja argininy przez glutaminę w pozycji 506 eliminuje jedno z miejsc działania APC i powoduje oporność aktywnego czynnika V na działanie APC. Mutację tę opisali w 1994 roku Bertina i wsp. Od nazwy miasta, w którym dokonano odkrycia, zmutowany czynnik nosi nazwę czynnika V Leiden. U nosicieli tej cechy aktywność prokoagulacyjna czynnika V jest prawidłowa, obniżona jest natomiast inaktywacja czynnika Va, co powoduje zwiększone tworzenie trombin. Ostatnio wykazano, że upośledzona jest również inaktywacja aktywnego czynnika VIII z powodu wpływu rozpadu wiązania R506 w cząsteczce czynnika V na tworzenie tenazy. Aktywność fibrynolityczna u nosicieli mutacji Leiden genu czynnika V jest obniżona, prawdopodobnie z powodu zwiększenia aktywności aktywowanego trombiną inhibitora fibrynolizy (TAFI, *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*). Czynnikiem V Leiden 30–140-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na zakrzepicę żylną u homozygot

w zależności od współwystępowania innych czynników ryzyka zakrzepowego. Około 4,1% spośród 1200 chorych na VTE w wieku młodzieńczym okazało się nosicielami homozygotycznej postaci mutacji Leiden genu czynnika V [14]. U heterozygot ryzyko to jest zwiększone 5-krotnie, jednak tylko 10% nosicieli czynnika V Leiden w ciągu całego życia choruje na VTE, najczęściej w wieku powyżej 50 lat. Wśród chorych na VTE czynnik V Leiden wykrywa się u około 20% badanych.

Oporność na działanie aktywnego białka C

Oporność na działanie aktywnego białka C (*APC-r, activated protein C resistance*) wykryli w 1991 roku Dahlbäck i wsp. Polega ona na braku przedłużenia czasu krzepnięcia osocza po dodaniu APC. W 95–100% przypadków przyczyną oporności jest obecność czynnika V Leiden. Czynnikiem, który może wpływać na wynik badania APC-r, jest poza tym aktywność czynnika VIII, protrombiny, białka S i innych czynników z rodziny protrombiny. Oporność na działanie APC może się także wiązać z przyjmowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych i ciążą.

Mutacja G20210A genu protrombiny

Mutacja G20210A genu protrombiny, zachodząca w regionie 3' nieulegającym translacji genu protrombiny, opisał Poort w 1996 roku. Jej skutkiem jest zwiększone u 87% nosicieli stężenie protrombiny w osoczu (1,32 j./ml v. 1,03 j./ml w grupie kontrolnej) wskutek większej wydajności translacji lub większej stabilności jej mRNA i w konsekwencji zwiększone tworzenie trombin. Nosicielstwo tej mutacji wiąże się z 3-krotnym zwiększeniem ryzyka zachorowania na zakrzepicę żylną. Jest wykrywane u 3–8% pacjentów z pierwszym incydentem VTE.

Dysfibrinogenemie

Dotychczas opisano ponad 450 genetycznie uwarunkowanych zmian w strukturze fibrynogenu. W około 20% wszystkich opisanych przypadków wystąpiła VTE. Przykładem dysfibrinogenemii powikłanej zakrzepicą żylną jest fibrynogen *Nijmegen* (B β Arg44Cys) lub fibrynogen *Znojmo* (B β Arg237Ser). Defekty genetyczne, których konsekwencją są hipodysfibrinogenemie, najczęściej są zlokalizowane w C-końcowym fragmencie łańcucha γ , w którym mieszczą się istotne funkcjonalnie miejsca, jak choćby miejsce dla wiązania

jonów wapnia lub polimeryzacji włókien fibryny. Przykładem takiej nieprawidłowości są fibrynogeny *Tokyo V* (γ Ala327Thr), *Chapel Hill*, *Marburg* lub *Haifa* [15].

Pierwszym w pełni scharakteryzowanym przypadkiem dysfibrinogenemii, a dokładniej hipodysfibrinogenemii, w Polsce była nieprawidłowość u 21-letniej kobiety z zakrzepicą, nazwana fibrynogenem Kraków (γ Asn325Ile). U chorej tej DVT wystąpiła w wieku lat 16, z następowym zespołem pozakrzepowym. U pacjentki nie stwierdzono innych znanych przyczyn trombofilii [16].

Do rzadziej występujących lub mniej poznanych przyczyn wrodzonej trombofilii należą: genetycznie uwarunkowana zwiększona aktywność czynnika VIII, hiperhomocysteinemia, zwiększona aktywność czynnika IX, czynnika XI, niedobór plazminogenu, zwiększona aktywność inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), wzrost aktywności TAFI, obniżenie aktywności inhibitora szlaku czynnika tkankowego (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), mutacje EPCR.

W ostatnich latach przeprowadzono szeroko zakrojone badania genomu pacjentów z VTE, w których oceniano polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*) w kontekście ryzyka zakrzepowego. Spośród 19 682 SNP zależność z zakrzepicą żylną wykazały F11, GP6 i SERPINC1 (kodujące antytrombinę) [17]. W badaniu CHARGE (*Cohort for Heart and Aging Research Epidemiology*) wykazano związek 7 SNP z aktywnością czynnika VIII i czynnika von Willebranda w osoczu oraz zwiększone ryzyko zakrzepowe związane z genem *TC2N* [18]. Okazało się jednak, że znaczenie SNP dla zachorowalności na VTE jest niewielkie. Poszukiwania wrodzonych czynników ryzyka zakrzepicy żylną trwają. Uzasadnia je między innymi wynik prospektywnego badania epidemiologicznego obejmującego 19 599 chorych na VTE i 30 179 zdrowych członków ich rodzin. Okazało się, że ryzyko zachorowania na VTE członków rodzin było 3,8-krotnie zwiększone w porównaniu z ogólną populacją [19].

Ryzyko wystąpienia VTE u pacjentów z trombofilią

Średni wiek pojawienia się objawów zakrzepicy żylną w większości przypadków trombofilii wynosi 45 lat, przy czym kobiety chorują wcześniej niż mężczyźni (śr. wieku odpowiednio 34 i 44 lata), natomiast zakrzepica związana z niedoborem AT występuje zwykle w 2. dekadzie życia (70% przy-

padków < 35 rż.). Ryzyko zakrzepicy związanej z trombofilią znacznie się zwiększa z wiekiem, jednak u 70% niemających objawów nosicielei defektów genetycznych powodujących trombofilie nie dochodzi do zachorowania na VTE do 60. roku życia.

Bezwzględne roczne ryzyko zachorowania na VTE w niedoborze naturalnych antykoagulantów wynosi 1,5% (96-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,7–2,8%) i jest także znacznie zwiększone w homozygotycznej postaci mutacji Leiden genu czynnika V — wynosi 1,8% (95% CI 0,1–4,0%). U pacjentów z heterozygotyczną postacią mutacji Leiden genu czynnika V lub z polimorfizmem G20210A genu protrombiny względne ryzyko zachorowania na pierwszy epizod VTE jest niewielkie — wynosi odpowiednio 0,5% (95% CI 0,1–1,3%/rok) i 0,4 (95% CI 0,1–1,1%/rok) [20, 21]. Z badań Lijferinga i wsp. [22] wynika, że ryzyko to u heterozygot czynnika V Leiden lub w przypadku polimorfizmu G20210A genu protrombiny jest nieco mniejsze i wynosi 0,4%/rok, a zwiększona aktywność czynników IX, XI i TAFI lub hiperhomocysteinemia nie są niezależnymi czynnikami ryzyka VTE (tab. 2).

Opublikowana w 2009 roku metaanaliza 173 badań klinicznych, obejmująca 126 500 pacjentów z VTE i 184 000 osób w grupie kontrolnej, wykazała, że ryzyko zachorowania na zakrzepicę żylną wśród osób rasy białej wynosi 9,45 u homozygotycznych nosicieli czynnika V Leiden, a 4,93 u heterozygot. Potwierdziła także zwiększone ryzyko zakrzepowe u nosicieli mutacji G20210A genu protrombiny wynoszące 3,17 oraz wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko (OR 1,17–1,62) w przypadku nosicielstwa mutacji A4070G czynnika V, mutacji G11991A genu protrombiny, polimorfizmu 4G/5G genu PAI-1, mutacji Thr312Ala łańcucha α fibrynogenu. Mutacja Val34Leu czynnika XIII oraz 455 G/A w łańcuchu β fibrynogenu wywierała ochronne działanie przeciwzakrzepowe (OR 0,80–0,84). W badaniach uwzględniono 21 genów (28 polimorfizmów), przy czym analiza 19 wariantów genetycznych w 17 genach nie wykazała ich związku z VTE [23].

Najczęściej zakrzepica żylna rozwija się u pacjentów z trombofilią przy jednoczesnej obecności czynnika wywołującego, na przykład zabiegu operacyjnego, urazu, ciąży i porodu, doustnej antykoncepcji, hormonalnej terapii zastępczej lub nowotworu. Do innych czynników wywołujących, z których część ma charakter przemijający, należą: niedowład kończyn dolnych, długotrwałe unieruchomienie, chemioterapia, stosowanie inhibitorów angiogenezy, selektywnych modulatorów receptora estrogenowego lub leków stymulujących

Tabela 2. Trombofilia a zagrożenie żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE) (źródło [21])

Table 2. Risk of venous thromboembolism in hereditary thrombophilia (VTE) (source [21])

Rodzaj defektu	Ryzyko 1. epizodu VTE/rok (%)	Ryzyko względne w stosunku do całej populacji	Ryzyko nawrotu
Niedobór antytrombiny Niedobór białka C Niedobór białka S	1,52–1,90	15–19-krotne	Po 5 latach 40% Po 10 latach 55%
Czynnik V Leiden Mutacja G20210A genu protrombiny Zwiększona aktywność czynnika VIII	0,34–0,39	3–5-krotne	Po 5 latach 11% Po 10 latach 25%
Zwiększona aktywność czynników IX, XI i TAFI Hiperhomocysteinemia	Nie są niezależnymi czynnikami ryzyka VTE Ryzyko związane ze wzrostem aktywności czynnika VIII		

TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*) — aktywowany trombiną inhibitor fibrynolizy

erytropoezę, niewydolność serca III i IV klasy według *New York Heart Association* (NYHA), obłożna choroba leczona zachowawczo, niewydolność oddechowa, choroby autoimmunologiczne, sepsa, otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] > 30 kg/m²), ucisk na naczynia żyłne (np. guz, krwaki, malformacja tętnicza), obecność cewnika w dużych żyłach, długotrwały lot samolotem, żyłaki kończyn dolnych [24, 25]. Ryzyko zakrzepowe zwiększa się również w zespole nerczycowym i nowotworach mieloproliferacyjnych (szczególnie w nadpłytkowości samoistnej i czerwienicy prawdziwej), nocnej napadowej hemoglobinurii.

Wrodzone trombofilie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej o nietypowej lokalizacji, na przykład zakrzepicy żył mózgowych, siatkówki oka, żył jamy brzusznej (najczęściej żyły wrotnej i żył wątrobowych) oraz żył kończyn górnych.

W obrazie klinicznym wrodzone trombofilie wykazują pewne odrębności. U osób z niedoborem białka C lub białka S może dojść do martwicy skóry, najczęściej na tułowiu, w pierwszych dniach leczenia doustnym antykoagulantem z grupy antagonistów witaminy K (1–10 zachorowań/10 000 leczonych) [26, 27]. Podkreśla się też niewielką częstość występowania zatorowości płucnej u nosicieli czynnika V Leiden w porównaniu z osobami z niedoborem białka C, białka S lub AT. Ten tak zwany *FV Leiden paradox* próbowano tłumaczyć tworzeniem się bardziej stabilnych i mocniej związanych ze ścianą żył zakrzepów w żyłach głębokich. U nosicieli mutacji 20210A protrombiny stosunkowo często dochodzi do zakrzepicy żył mózgowych [28].

można uznać za chorobę przewlekłą [29]. Wrodzona trombofilia tylko nieznacznie zwiększa ryzyko nawrotu VTE. Według nowych zaleceń po pierwszym epizodzie samoistnej proksymalnej zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej należy stosować stałe leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli ryzyko powikłań krwotocznych jest małe lub umiarkowane. Leczenie to powinno trwać przez 3 miesiące, jeśli ryzyko powikłań krwotocznych jest duże. Wykazano, że przedłużenie leczenia do 6 lub 12 miesięcy nie zmniejsza ryzyka nawrotu po zaprzestaniu antykoagulacji. Po przebyciu 2 incydentów samoistnej VTE wskazane jest stałe leczenie przeciwzakrzepowe [24, 25].

Nawroty zakrzepicy związanej z trombofilią częściej stwierdza się u mężczyzn, przy czym względne ryzyko wynosi 1,6 [30]. Jest to najprawdopodobniej związane z młodszym wiekiem kobiet w momencie wystąpienia pierwszego epizodu zakrzepowo-zatorowego, często spowodowanego czynnikami hormonalnymi, a także późniejszym występowaniem nawrotów. Względne ryzyko nawrotu VTE jest największe u pacjentów z niedoborem AT (1,9–2,6), w niedoborze białka C wynosi 1,4–1,8, a w niedoborze białka S — 1,0–1,4. Stosunkowo nieznacznie zwiększa się ryzyko nawrotu zakrzepicy u heterozygot czynnika V Leiden i mutacji 20210A genu protrombiny — ryzyko względne wynosi 1,4 [20]. Co więcej, nie wykazano zwiększonego ryzyka nawrotu VTE u nosicieli homozygotycznej postaci mutacji Leiden genu czynnika V ani u podwójnych heterozygot (mutacja Leiden genu czynnika V i mutacja 20210A genu protrombiny) [31].

Wrodzona trombofilia a ryzyko nawrotu VTE

Ze względu na dużą częstość nawrotów (10%/rok przez 2 pierwsze lata, 25% po 4 latach) VTE

U jakich pacjentów warto diagnozować wrodzoną trombofilie?

Nie przeprowadzono dotąd prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych, w których

oceniono by wpływ diagnozowania trombofilii na sposób leczenia i jego wyniki u pacjentów z VTE. W związku z tym nie ustalono wskazań do przeprowadzenia badań w kierunku trombofilii, a decyzja w tej sprawie u każdego pacjenta powinna być podejmowana indywidualnie. Badań w kierunku trombofilii nie należy wykonywać rutynowo ze względu na ich duży koszt, w większości przypadków brak wpływu uzyskanego wyniku na sposób leczenia oraz z powodu aspektów psychologicznych, między innymi poczucia zagrożenia u zdiagnozowanego pacjenta, a w niektórych krajach zwiększenia kosztu ubezpieczeń i ewentualnych utrudnień w znalezieniu pracy. Decyzję w sprawie wykonania badań w kierunku trombofilii i ewentualnego przedłużenia leczenia przeciwzakrzepowego należy każdorazowo przedyskutować z pacjentem, uwzględniając ryzyko nawrotu VTE i ryzyko powikłań krwotocznych podczas przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego.

Ze względu na zwiększone ryzyko pierwszego zachorowania, nawrotu VTE i powikłań ciąży badania w kierunku trombofilii powinno się natomiast przeprowadzać u niemających objawów kobiet w wieku koncepcyjnym z rodzin obciążonych niedoborem naturalnych antykoagulantów (AT, białka C lub białka S) albo nosicielstwem homozygotycznych postaci mutacji Leiden genu czynnika V lub mutacji 20210A genu protrombiny [20].

Część ekspertów zaleca również badanie w kierunku trombofilii w przypadku zakrzepicy żylny o nietypowej lokalizacji, obejmującej żyły kończyn górnych, mózgowe lub trzewne, szczególnie u osób młodych, a także rozważenie wskazań do wykonania tych badań po pierwszym epizodzie zakrzepowym u osób młodych i u pacjentów z nawrotem zakrzepicy po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego [6].

Badania w kierunku trombofilii powinny być wykonywane wtedy, gdy ich wynik będzie wpływał na postępowanie lecznicze. Z bardzo restrykcyjnych zaleceń opublikowanych przez NICE (*National Institute of Health and Clinical Excellence*) z Wielkiej Brytanii w czerwcu 2012 roku [32] wynika, że nie zaleca się rutynowego wykonywania badań w kierunku trombofilii:

- 1) u pacjentów przyjmujących długotrwale leki przeciwkrzepliwe;
- 2) u pacjentów, którzy przebyli VTE związaną z przejściowym czynnikiem ryzyka;
- 3) u krewnych pacjentów, którzy przebyli VTE i wykryto u nich trombofilie.

Zaleca się natomiast wykonanie badań w kierunku wrodzonej trombofilii u pacjentów po przebyciu samoistnej VTE, z wywiadem rodzinnym

obciążonym VTE u krewnego pierwszej linii, gdy zamierza się przerwać leczenie przeciwkrzepliwe.

Optymalny czas wykonania badań diagnostycznych to ponad miesiąc od incydentu zakrzepowego (w ostrym okresie zwiększa się aktywność czynnika VIII i zmniejsza się stężenie naturalnych antykoagulantów). Doustne antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K (warfaryna, acenokumamol) interferują z oznaczeniami aktywności białka C i wolnego białka S; zaleca się odstawienie leku co najmniej tydzień przed wykonaniem badań i ewentualne włączenie heparyny drobnocząsteczkowej.

Piśmiennictwo

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 657–660.
2. Herrmann F.H., Koesling M., Schroder W. i wsp. Prevalence of factor V Leiden mutation in various populations. *Genet. Epidemiol.* 1997; 14: 403–411.
3. Łopaciuk S., Bykowska K., Wertun-Baranowska B. i wsp. Występowanie czynnika V Leiden wśród chorych na zakrzepicę żylną i kliniczna charakterystyka nosicieli tej mutacji. *Acta Haematol. Pol.* 1997; 28: 317.
4. Lewandowski K., Kwaśnikowski P., Rożek M. i wsp. Wrodzona trombofilia w regionie wielkopolskim. *Acta Haematol. Pol.* 2001; 32: 295–303.
5. Bykowska K., Wertun-Baranowska B., Windyga J., Łopaciuk S. Występowanie mutacji G20210A genu protrombiny w Polsce. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104: 729–733.
6. Emmerich J., Aiach M., Morange P.M. Thrombophilia genetics. W: Marder V.J., Aird W.C., Bennett J.S. i wsp. (red). *Haemostasis and thrombosis*. Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2013: 962–972.
7. Emmerich J., Rosendaal F.R., Cattaneo M. i wsp. Study Group for pooled-analysis in venous thromboembolism. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism-pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 809–816.
8. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965; 13: 516–530.
9. Seligson U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1222–1231.
10. Koster T., Rosendaal F.R., Briet E. i wsp. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995; 85: 2756–2761.
11. ten Kate M.K., van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia* 2008; 14: 1222–1228.
12. Bertina R.M. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 92–103.
13. Lijfering W.M., Mulder R., ten Kate M.K. i wsp. Clinical relevance of decreased free protein S levels: results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. *Blood* 2009; 113: 1225–1230.
14. Ehrenforth S., Nemes L., Mannhalter C. i wsp. Impact of environmental and hereditary risk factors on clinical manifesta-

- tion of thrombophilia in homozygous carriers of factor V:G1961. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 430–436.
15. Undas A., Iwaniec T., Zawilska K. Problemy diagnostyki dysfibrinogenemii i hipofibrinogenemii wrodzonej — charakterystyka genetyczna pierwszych „polskich” fibrynogenów. *Acta Haematol. Pol.* 2011; 42: 51–61.
 16. Undas A., Zdziarska J., Iwaniec T. i wsp. Fibrinogen Krakow: a novel hypo/dysfibrinogenemia mutation in fibrinogen gamma chain (Asn325Ile) affecting fibrin clot structure and function. *Thromb. Haemost.* 2009; 101: 975–976.
 17. Bezemer I.D., Bare L.A., Doggen C.J. i wsp. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA* 2008; 299: 1306–1314.
 18. Smith N.L., Chen M.H., Dehghan A. i wsp. Novel association of multiple genetic loci with plasma level of factor VIII, and von Willebrand factor: the CHARGE (Cohort for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology) consortium. *Circulation* 2010; 121: 1382–1392.
 19. Sorensen H.T., Hammerich R.A., Dias L.J. i wsp. Familial risk of venous thromboembolism—a nationwide cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 320–324.
 20. Middeldorp C. Is thrombophilia testing useful? *Hematology ASH Education Program* 2011: 150–155.
 21. Makris M. Thrombophilia: grading the risk. *Blood* 2009; 113: 5038–5039.
 22. Lijfering W.M., Brouwer J-L.P., Veeger Nic J.G.M. i wsp. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009; 113: 5314–5322.
 23. Gohil R., Peck G., Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120 000 cases and 180 000 controls. *Thromb. Haemost.* 2009; 102: 360–370.
 24. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. i wsp. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (ninth edition). *Chest* 2012; 141: 419S–494S.
 25. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2012.
 26. Ward C.T., Chavalitanonda N. Atypical warfarin-induced skin necrosis. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1175–1179.
 27. Lewandowski K., Zawilska K. Protein C concentrate in the treatment of warfarin-induced skin necrosis in the protein C deficiency. *Thromb. Haemost.* 1994, 71, 395–399.
 28. Kearon C. Influence of hereditary or acquired thrombophilias on the treatment of venous thromboembolism. *Curr. Opin. Hematol.* 2012, 19: 363–370.
 29. Pradoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A. i wsp. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with proximal vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199–205.
 30. Lijfering W.M., Veeger Nic J.G.M., Middeldorp S. i wsp. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factor at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood* 2009; 114: 2031–2036.
 31. Lijfering W.M., Middeldorp S., Veeger Nic J.G.M. i wsp. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 2010; 121: 1706–1712.
 32. National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. *Clinical Guideline Methods, evidence and recommendations June 2012* (dostępne *on-line* na: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13767/59711/59711.pdf>).