

Célzott thrombophilia szűrés vénás thromboemboliás (VTE) betegek körében

Puskás Attila¹, Balogh Zsolt Elek¹, Hadadi László¹, Fekete Timea Zita¹, Kósa Katalin¹, Nagy Előd Ernő²,
Bagoly Zsuzsa³, Bereczky Zsuzsanna³, Kappelmayer János⁴, Muszbek László³

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹2. sz. Belgyógyászati Klinika-Angiológia és Thrombosis osztály,
²Biokémia Tanszék, Megyei Sürgősségi Kórház-Központi Laboratórium, ³Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum (DEOEC) Klinikai Kutató
Központ, Hemosztázis labor, ⁴DEOEC, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

Evaluarea țințită a trombofiliilor la pacienții cu tromboembolism venos (TEV)

În acest studiu retrospectiv s-au prelucrat datele ale celor 148 de pacienți cu suspiciunea clinică de trombofilie, marea majoritate fiind persoane tinere cu tromboembolism venos. Scopul lucrării a fost analiza ratei de succes al screeningului țințit, evaluarea prevalenței diferitelor tipuri de trombofilii și repartizarea pacienților pe sexe și categorii de vârstă. Investigațiile de laborator au fost efectuate în Centrul de Cercetare Clinică din cadrul Universității de Medicină și Farmacie Debrecen, Ungaria. În 27,7 % din cazuri nu s-a găsit nici un factor de risc trombogen demonstrabil prin testele folosite. Marea majoritate a pacienților testați însă sufereau de o formă sau alta de trombofilie primară sau secundară. Cea mai frecventă cauză genetică a fost mutația Leiden a factorului V. Dintre rezultatele pozitive au fost mai frecvente trombofiliile combinate când doi sau mai mulți factori genetici s-au asociat, reprezentând un risc semnificativ mai mare de tromboză. Au predominat sexul feminin și categoriile de vârstă mai tinere. Și acest studiu confirmă eficacitatea și utilitatea screeningului țințit al trombofiliilor în cazuri clinice bine alese.

Cuvinte cheie: tromboembolism venos, trombofilie, screening.

Selected thrombophilia screening among patients with venous thromboembolism (VTE)

In this study thrombophilia screening results of 148 clinically suspect patients were analyzed. The vast majority of the tested patients were young, with venous thrombo-embolism (VTE) in their history. The aim of the study was to assess the rate of positive diagnosis in the case of highly selected screening, to evaluate the prevalence of various thrombophilic states and to determine the sex and age categories of tested patients. The laboratory evaluation was done at the Clinical Research Center of the University of Debrecen, Hungary. In 27,7% of cases no positive laboratory results were found. In contrast, the vast majority of the tested patients had one or more positive primary or secondary thrombophilia test results. The most frequent inherited risk was factor V Leiden mutation. Among positive results, combined thrombophilias were found slightly more frequent, with higher thrombosis risk in this setting. There were more women than men and the younger age categories were predominant. This study highlights again the good cost-benefit ratio of selected thrombophilia screening in case of high clinical suspicion.

Keywords: venous thromboembolism, thrombophilia, screening

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (3): 165-167

www.orvtudert.ro

A vénás thromboembolia napjainkban is komoly orvosi probléma. Hozzávetőlegesen évente 1000 személyből 1 szenved ebben a potenciálisan fatális bántalomban [3]. Jellegzetesen multifaktoriális kórképről van szó, úgy genetikai, mint szituacionális rizikótényezők jelenlétét feltételezve, amelyek a pro-, és anticoaguláns mechanizmusok kényes egyensúlyát bontják meg [7]. Az elmúlt 50 év kutatásai jórészt tisztázták az alvadási kaskád, illetve az azt finoman szabályozó antikoaguláns rendszerek molekuláris alapjait [6]. Mindez megvetette az ágát a különböző genetikai bántalmak felfedezésének is, amelyek a hemosztázis rendszerét az alvadás irányába tolják el, élethossziglan megnövelve a vénás trombozisz rizikóját [4,5,8]. Többszörös mutációkat azonosítottak olyan természetes alvadástgátló fehérjék génjeiben, mint az *antithrombin*, *protein C* és *protein S*, amelyek jelentős rizikót jelentenek [2,5]. Két másik pontmutáció, nevezetesen az V. faktor génjében (*FV Leiden*), illetve a prothrombin génjében (20210G>A) kb. 24000 évvel ezelőtt keletkezhetett és meglehetősen gyakori a fehér bőrű populáció körében [10].

Thrombophiliák alatt örökletes vagy szerzett hemosztázis zavarokat értünk, amelyek vénás (ritkán artériás) thrombosis kialakulására hajlamosítanak. *Örökletes (primér)* zavar esetén beszélhetünk [4]:

Dr. Puskás Attila

2. sz. Belgyógyászati Klinika - Clinica Medicală 2

Marosvásárhely - Târgu Mureș

Str. Gheorghe Marinescu 50

E-mail: puskasat@yahoo.com

1. *Alvadást gátló* faktorok *hiányáról* (alacsony antigén szint, alacsony aktivitás: kvantitatív zavar, I típus), vagy *funkció zavaráról* (normális antigén szint, alacsony aktivitás: kvalitatív zavar, II típus). Ezekben az esetekben jelenős a thrombosis rizikó, de relatíve ritkán fordulnak elő. Ilyenek például: *protein C*-, *protein S*-, *antithrombin* deficienciák.

2. *Alvadási faktorok emelkedett szintjéről*, vagy *fokozott funkciójáról*, *csökkent inaktivációjáról*: ezek 5-ször gyakoribbak mint az előző típusba soroltak, de kisebb thrombosis vagy rekurrencia rizikóval járnak. Ilyenek például: *F V Leiden* mutáció, *prothrombin* gén *G20210A* mutációja, emelkedett *F VIII*, *F IX*, *F XI* fibrinogen szintek, *dysfibrinogenemia* stb.

3. Nem ritkán az előző variánsok *kombinált* formáiról, amelyek különösen nagy rizikót jelenthetnek.

A *szerzett* thrombophiliák ismert formái az antiphospholipid szindróma (primér vagy secundér), illetve a paraneoplázia. Ide tartoznak egyébként az összes, klasszikusan ismert rizikótényezők, mint pl. terhesség, gyermekágy, immobilizáció, műtét utáni állapotok, myeloproliferatív kórkepek stb.

Az egyes örökletes (primér) thrombophilia formák nem azonos trombozisz rizikót képviselnek. Prevalenciájuk a normál populációban, illetve a VTE-ban szenvedők körében úgyszintén különbözik [8] (1.táblázat).

A thrombophilia szűrés egyértelmű javallatai ma is vitatottak [5]. Minél célzottabb a szűrés, annál nagyobb a találati ráta és előnyösebb a költség/hatékonysági arány. Általában az alább felsorolt állapotok esetén javasolt a szűrőtesztek

1. táblázat. Az örökletes thrombophiliák VTE rizikója és prevalenciája

	VTE rizikó fokozódás (%-nak lesz VTE 60 éves koráig)	A bántalom prevalenciája VTE-ben szenvedők körében (%)	A bántalom prevalenciája normál populációban (%)
F V Leiden heterozigóta (APC rezisztencia)	5-8 × (6%)	20-50	5,0-10 (fehér)
F V Leiden homozigóta	50-80×		
Prothrombin G20210A	2-3 × (<5%)	6-16	2,0-4,0 (fehér)
Antithrombin III deficiencia (trombinkötő hely deficiencia)	20-50 × (60%)	1-3	0,07-0,16
Protein C deficiencia	10-15 × (50%)	3-5	0,2-0,4
Protein S deficiencia	10 × (30%)	1,5	0,03-0,13
Emelkedett F VIII	5 ×	25	11
Hyperhomocysteinaemia	2,5 ×	10	5

elvégzése (dolgozatunkban is ezeket az irányelveket vettük figyelembe):

- 45-50 év alatti VTE, kumarin nekrosis,
- terhesség, gyerekágy, orális fogamzásgátlás vagy hormonpótló terápia alatt jelentkező VTE,
- 3 vagy több spontán abortusz, koraszülés, preeclampsia,
- szoktlan lokalizációjú VT (felső végtag, felületes nem varikózus vénák, agyi, viscerális vénák stb),
- ismétlődő VTE,
- gyermekek VTE esetén,
- VTE vagy thrombophilia családi előfordulása (terhesség, orális fogamzásgátlás vagy hormonpótló terápia tervezése esetén).

A laboratóriumi tesztek nem az akut fázisban, hanem legkevesebb 3-6 hónappal azt követően javasolt elvégezni. Tudni kell, hogy egy sor állapot befolyásolhatja az eredményeket. Így például terhesség, orális fogamzásgátlás, K-vitamin antagonistá (cumarin) adagolása (a vérvétel előtt kötelező az áttérés minimum 10-14 nappal kis molsúlyú heparinokra), akut fázis fehérjék (gyulladás, pl. fibrinogén, F VIII), Folsav, B 12-vitamin deficiencia, veseelégtelenség, idős kor, dohányzás, májbetegségek, disseminált intravasculáris koaguláció.

Célkitűzés

Dolgozatunkban célul tűztük ki az indokolt thrombophilia szűrés találati rátájának vizsgálatát olyan, előzetes VTE-ban szenvedő betegek, illetve családtagjaik körében, akiknél a szűrés javallata a fentebb említett kritériumok valamelyikének megfelelt. Ugyanakkor vizsgáltuk a thrombophilia típusok megoszlását, a leggyakoribb thrombophilia típusok előfordulását, illetve a nemek és korcsoportok szerinti megoszlást.

Anyag és módszer

A dolgozatban 148, klinikailag feltételezett thrombophiliás beteg (VTE a kórelőzményben; VTE a családban, első

fokú rokonnál és tervezett orális fogamzásgátlás, vagy hormonpótló terápia) kivizsgálási adatai kerültek feldolgozásra. A kivizsgálásokat a nagy betegforgalmú (kb. 5000 thrombophilia mintaszám évente) és több, mint 30 év tapasztalatával rendelkező DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet és Klinikai Kutató Központ hemosztázis részlegén végezték. A vizsgálatkérések legnagyobb részét a DEOEC klinikáiról illetve egyéb magyarországi klinikákról érkező betegek tették ki, kis részük a marosvásárhelyi 2. sz. Belklinika betegei közül érkeztek (számszerint 12). A thrombophiliák kivizsgálásakor öröklött és szerzett thrombosis rizikótényezőket határoztak meg. A major rizikótényezők közül vizsgálták az antithrombin-, protein C-, protein S deficiencia, FV Leiden mutáció, prothrombin G20210A allél, antiphosfolipid szindróma (ezen belül lupus anticoagulans és antiphosfolipid antitestek) jelenlétét. A minor rizikótényezők közül a fibrinogén, F VIII (a CRP meghatározással párhuzamosan, ugyanis emelkedett CRP szint esetén az akut fázis protein fibrinogén és F VIII is emelkedik), homocisztein (emelkedett homocisztein esetén MTHFR polimorfizmus), lipoprotein(a) szinteket határozták meg. Az antithrombin, protein C, protein S deficienciák esetén a diagnózist DNS szekvenálással erősítették meg. Direkt fluoreszcens szekvenálást alkalmaztak, mely eljárás során mindegyik dideoxinukleinsavat eltérő emisszióval rendelkező fluoreszcens festéktartalma alapján azonosították. Az adatokat Microsoft Excell programban dolgoztuk fel.

Eredmények

A betegek összesített eredménye alapján az esetek 20,3%-ban izolált major rizikótényező volt a háttérben, az esetek 14,18%-ban izolált minor, 4,72%-ban kombinált major, 18,24%-ban kombinált major-minor, 14,18%-ban kombinált minor rizikótényező volt felfedhető. Az esetek 27,7%-ban nem volt laboratóriumi kimutatható trombozisz rizikótényező. Az izolált major rizikótényezők közül a leggyakoribb az V faktor Leiden mutációja volt, az izolált minor rizikótényezők közül pedig az emelkedett homocisztein

2. táblázat. A rizikótényezők számszerinti és százalékos megoszlása

Összesen: 148 beteg

Izolált major:	Izolált minor	Kombinált major:	Kombinált major-minor:	Kombinált minor:	Nincs:
(Esetszám, százalék)	(Esetszám, százalék)	(Esetszám, százalék)	(Esetszám, százalék)	(Esetszám, százalék)	(Esetszám, százalék)
30 (20,27%)	22 (14,86%)	7 (4,72%)	27 (18,24%)	21 (14,1%)	41 (27,7%)
ATIII homozigóta (Budapest 3): 2	Emelkedett FVIII: 2	(LA+Leiden heterozigóta 4; Leiden heterozigóta+P20210A heterozigóta 2; Leiden heterozigóta+ Protein C deficiencia 1)			
Heterozigóta:0	Emelkedett Fibrinogén:1				
ProtC deficiencia:1	Emelkedett Homocisztein:13				
ProtS deficiencia:2	Lpa: 6				
Leiden homozigóta: 6					
Leiden heterozigóta: 12					
Antifoszfolipid/tartós ACA emelkedés: 5					
P20210A heterozigóta: 2					

szint. A 148 esetből 107 nő és 41 férfi volt. A nők relatív aránya így 2,6×-os volt. Az átlagéletkor 33,93 év (ezen belül a nők átlagéletkora 32,32, a férfiaké 39,25 év) (legfiatalabb: 5 év, legidősebb: 83 év) volt. Megjegyzendő, hogy a kombinált major eseteknél a tünetek illetve a trombozisz nem volt súlyosabb, mint az egyéb esetekben, de mindenkinél nagyon fiatalon (35 év alatt) alakult ki a trombozisz. Az izolált, illetve kombinált major és minor rizikótényezők számszerinti és százalékos megoszlását a 2. táblázat részletezi.

Megbeszélés

Dolgozatunkban a klinikai adatok alapján kért célzott thrombophilia szűrés hatékonynak bizonyult, több mint kétharmados találati rátával, mely egybecseng az irodalmi adatokkal [2]. A pozitív leletek között valamivel több volt a kombinált thrombophilia jelenléte, ezeknél a betegeknek halmozottan nagyobb trombozisz rizikót jelezve. Az izolált rizikótényezők közül leggyakoribbnak az irodalmi adatoknak megfelelően az V faktor Leiden mutációja bizonyult [2]. A nők relatíve nagyobb számát magyarázhatja a fogamzásgátló tabletták hatása (sokaknál, különösen a Leiden hetero-homozigótáknál a fogamzásgátlás kezdete után kb. 3-4 hónappal alakul ki thrombosis), illetve több olyan eset jelenléte, ahol habitualis vetéléssel is járt a thrombosis (lupus anticoagulans esetében) [9]. Az átlagéletkor 33,93 év volt, amely nem meglepő, hiszen az 50 év alattiaknál merül fel a primér thrombophilia.

Következtetések

Dolgozatunk is alátámasztja, hogy a helyes klinikai tájékozódás, a körültekintően kivizsgált beteg és így a célzott

tan megkért thrombophilia tesztek hatékonyabbá illetve költségkímélőbbé tehetik az amúgy igen drága és nem kis tapasztalatot igénylő laboratóriumi vizsgálatokat. A kapott eredmények birtokában, a leleteket egyénre szabva, de a folyamatosan újuló irányelveket is figyelembe véve, a további terápiás döntések biztonságosabban megtervezhetőek a tényeken alapuló orvoslás princípiumai szerint [1].

Irodalom

1. Bauer K.A. – *Role of thrombophilia in deciding on the duration of anticoagulation*, Semin Thromb Hemost, 2004, 30:633-637.
2. Bertina R.M. – *Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk*, Clin Chem, 1997, 43:1678-1683.
3. Bulger C.M., Jacobs C., Patel N.H. – *Epidemiology of acute deep vein thrombosis*, Tech Vasc Interv Radiol, 2004, 7:50-54
4. Crowter A., Kelton G.J. – *Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system*, Ann Intern Med, 2003, 138:128-134.
5. Dahlback B. – *Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders*, Blood, 2008, 112:19-27.
6. Gomez K., McVey J.H., Tuddenham E. – *Inhibition of coagulation by macromolecular complexes*, Haematologica, 2005, 90: 570-576.
7. Rosendaal F.R. – *Venous thrombosis: a multicausal disease*, Lancet, 1999, 353:1167-1173.
8. Seligsohn U., Lubetsky A. – *Genetic susceptibility to venous thrombosis*, N Engl J Med, 2001, 344:1222-1230.
9. Vandenbroucke J.P. et al. – *Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation*, Lancet, 1994, 344:1453-1457.
10. Zivelin A. et al. – *Prothrombin 20210G>A is an ancestral prothrombotic mutation that occurred in whites approximately 24,000 years ago*, Blood, 2006, 107:4666-4668.