

Wskazania do diagnostyki w kierunku trombofilii

dr n. med. Agnieszka Padjas

II Katedra Chorób Wewnętrznych, Klinika Alergii i Immunologii

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Co to jest trombofilia?

Trombofilia (nadkrzepliwość) to wrodzona (czyli genetycznie uwarunkowana) lub nabyta skłonność do tworzenia zakrzepów żylnych, rzadziej tętniczych, spowodowana zaburzeniami w układzie krzepnięcia.

Ze względu na stopień ryzyka trombofilie dzielimy na: (1) trombofilie małego ryzyka: postaci heterozygotyczne polimorfizmu czynnika V Leiden, genu protrombiny G20210A, niedobór białka C lub S oraz (2) trombofilie dużego ryzyka: niedobór antytrombiny, homozygotyczne postaci polimorfizmów czynnika V Leiden i genu protrombiny, skojarzenie dwóch różnych mutacji w formie heterozygotycznej (np. heterozygota Leiden i protrombiny), zespół antyfosfolipidowy.

Mutacje genów będących przyczyną wrodzonej nadkrzepliwości występują u 5-10% populacji, natomiast wśród chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) mutacje te występują u około 30-50% pacjentów. Trombofilie dużego ryzyka są przyczyną 7% wszystkich przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej w Europie.

Najczęstszą przyczyną trombofilii wrodzonej u osób rasy białej jest tzw. polimorfizm Leiden genu czynnika V krzepnięcia, występujący u około 5% europejskiej populacji białej. Predyspozycja do trombofilii związana z mutacją Leiden jest dziedziczona w sposób dominujący. Oznacza to, że osoba posiadająca mutację w jednej kopii genu (heterozygota) ma podwyższone ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (4-8-krotnie w porównaniu z populacją ogólną). Ryzyko to jest wyższe u osób będących homozygotami, tj. posiadającymi mutację w obu kopiach genu czynnika V (50-100-krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną). Nieco rzadziej (1-2% Europejczyków) występuje mutacja genu protrombiny G20210 A.

Rzadziej (łącznie poniżej 0,5% populacji białej) występują mutacje powodujące niedobór antytrombiny, niedobór białka C i niedobór białka S. Istnieją także inne przyczyny genetyczne, zwiększające ryzyko wystąpienia ŻChZZ: mutacje genu czynnika XI i łańcucha β fibrynogenu, grupa krwi A1 i B, niektóre dysfibrinogenemie, zwiększona aktywność czynnika VIII (>150%) i in.

Kliniczny obraz trombofilii uwarunkowanych genetycznie zależy od wielu czynników:

- (1) rodzaju mutacji: np. mutacja czynnika V Leiden może przebiegać bezobjawowo, podczas gdy niedobór antytrombiny jest często przyczyną zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych już w młodym wieku i to bez innych dodatkowych czynników ryzyka
- (2) obecności mutacji w jednej lub w obu kopiach genu: homozygoty względem mutacji czynnika V Leiden lub mutacji genu protrombiny mają większe ryzyko zakrzepicy niż heterozygoty
- (3) współistnienia kilku mutacji genetycznych kojarzonych z trombofilią
- (4) obecności innych (często nieznanych) współistniejących czynników genetycznych, manifestujących się ŻChZZ u najbliższych członków rodziny
- (5) współistnienia nabytych zaburzeń układu krzepnięcia: zespołu antyfosfolipidowego czy choroby nowotworowej
- (6) współistnienia czynników środowiskowych: długich podróży w bezruchu, palenia papierosów, ciąży
- (7) stosowania niektórych leków, głównie: doustnych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej, selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, czy leków stymulujących erytropoezę
- (8) obecności innych czynników ryzyka ŻChZZ, np. zabiegów operacyjnych, unieruchomienia, obecności centralnych cewników żylnych itd.

Pierwszy epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w większości przypadków trombofilii wrodzonej występuje między 30 a 50 r. ż, przy czym u osób z niedoborem antytrombiny nawet wcześniej (w 70% przypadków przed 35 r. ż.). Trombofilia zwiększa ryzyko wystąpienia ŻChZZ przez całe życie pacjenta, przy czym ryzyko to rośnie niezależnie wraz z wiekiem i wówczas, gdy pojawiają się przejściowo dodatkowe czynniki ryzyka (np. unieruchomienie).

Wśród trombofilii nabytych wyróżniamy przede wszystkim zespół antyfosfolipidowy, czasem zwiększone stężenie VIII (zwykle w przewlekłych chorobach zapalnych).

Trombofilia uważana jest za cechę stałą danej osoby, dlatego zwiększone ryzyko zakrzepicy występujące w zespole nerczycowym czy chorobach nowotworowych, potencjalnie wyleczalnych, nie pozwala zaklasyfikować tych stanów jako klasycznych trombofilii nabytych.

Zespół antyfosfolipidowy (APS) to choroba, w której dochodzi do produkcji autoprzeciwciał skierowanych przeciwko kompleksom białkowo-fosfolipidowym (przeciwciała antyfosfolipidowe). Objawia się zakrzepicą żylną, tętniczą, a także niepowodzeniami położniczymi. Zakrzepica żylna w znacznej części przypadków dotyczy żył głębokich kończyn dolnych, rzadziej odnotowuje się zakrzepicę żył kończyn górnych, żył szyjnych lub trzewnych. U ok. 14% chorych dochodzi do zatorowości płucnej. Zakrzepica tętnicza lokalizuje się głównie w naczyniach mózgowia, rzadziej w tętnicach obwodowych kończyn lub trzewnych (zwykle nerkowych). U chorych na APS może także dojść do zakrzepicy naczyń narządów zmysłów, najczęściej oka. U kobiet cierpiących na APS występują powikłania położnicze głównie pod postacią utraty ciąży (80% kobiet pozostających bez leczenia). Opisuje się także porody przedwczesne, stan przedrzucawkowy (18%), niewydolność łożyska (30%) czy ograniczony wzrost płodu (15%).

Na koniec warto wspomnieć o zespole nerczycowym i chorobach nowotworowych nie zaliczanych klasycznie do grupy trombofilii nabytych, ale często spotykanych u chorych kierowanych do poradni diagnostyki nadkrzepliwości. U 10-40% chorych z zespołem nerczycowym, niezależnie od jego przyczyny, występuje zakrzepica żylna (żył głębokich kończyn dolnych, żyły nerkowej). Osoczowe stężenie czynników krzepnięcia IX, X, XI oraz XII, jak również antytrombiny i białka S maleje (wskutek utraty z moczem), natomiast nasila się synteza czynnika V, czynnika von Willebranda, czynnika tkankowego, antyplazminy i α_2 -makroglobuliny. Zmiany te prowadzą do zwiększonej krzepliwości krwi i upośledzenia fibrynolizy. Największym ryzykiem zakrzepicy obciążeni są chorzy z błoniastym kłębuszkowym zapaleniem nerek jako przyczyną zespołu nerczycowego oraz ci, u których stężenie albuminy w krwi jest mniejsze niż 20 g/l.

Niemal wszystkie nowotwory zwiększają ryzyko zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, a ryzyko to rośnie wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu. Nierzadko zdarza się, że powikłania zakrzepowo-zatorowe występują przed rozpoznaniem nowotworu.

Najczęstszą przyczyną zakrzepicy są nowotwory przewodu pokarmowego (rak jelita grubego, żołądka), rak trzustki, rak oskrzela, rak jajnika, a także nowotwory układu chłonnego.

Badania w kierunku trombofilii

Optymalny czas wykonania badań to 3-6 miesięcy od wystąpienia epizodu zakrzepowozatorowego. Wcześniej, w ostrej fazie zakrzepicy, rośnie przejściowo aktywność czynnika VIII i zmniejsza się stężenie antytrombiny. Podczas stosowania doustnych antykoagulantów aktywność białka C i stężenie wolnego białka S są zmniejszone. Stąd, jeśli leki te stosowane są ponad 3-6 mies. zaleca się ich przejściowe (1 tydzień) zastąpienie heparyną drobnocząsteczkową przed planowanymi oznaczeniami. Nowe doustne antykoagulanty mogą być przyczyną fałszywie dodatnich wyników oznaczenia antykoagulantu toczeniowego i oporności na białko C w pierwszych godzinach po przyjęciu leku.

Podstawowy zestaw badań laboratoryjnych stosowany w diagnostyce wrodzonej i nabytej trombofilii:

- Mutacja G20210A genu protrombiny
- Mutacja Leiden genu czynnika V*
- Aktywność białka C
- Stężenie wolnego białka S
- Aktywność antytrombiny
- Antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe klasy IgG i IgM, oraz przeciwciała przeciwko $\beta 2$ glikoproteinie klasy IgG i IgM

*Oporność na aktywowane białko C (APC-r) w > 90% jest wynikiem mutacji Leiden genu czynnika V.

Jeśli wyniki ww. oznaczeń będą prawidłowe, można przy silnym wywiadzie rodzinnym rozważyć inne badania genetyczne, np. dotyczące polimorfizmów cz. XI, czy łańcucha β fibrynogenu, a także grupy krwi (głównie A₁ i B) i aktywności czynnika VIII (ponad 150%).

Kogo badać w kierunku trombofilii?

Większość ekspertów zaleca diagnostykę trombofilii:

- U chorych po przebyciu epizodu zakrzepowo-zatorowego przed 50 r. ż., u których nie stwierdza się klasycznych czynników ryzyka zakrzepicy
- U chorych po przebyciu epizodu zakrzepowo-zatorowego, u których w rodzinie (I-szy stopień pokrewieństwa) odnotowano podobny(e) epizod(y).
- U chorych z nawracającą samoistną zakrzepicą żylną lub zatorowością płucną przed 50 r.ż.
- U kobiet po przebyciu epizodu zakrzepowo-zatorowego, w trakcie stosowania doustnej antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej przy braku innych czynników ryzyka ŻChZZ
- U kobiet po nawykowych poronieniach (zalecana diagnostyka w kierunku zespołu antyfosfolipidowego)
- U chorych, którzy przed ukończeniem 50 r. ż. przebyli epizod zakrzepowy w układzie tętnicznym, a nie mają typowych czynników ryzyka miażdżycy; głównie. u młodych chorych z udarem niedokrwiennym mózgu (diagnostyka w kierunku zespołu antyfosfolipidowego)
- U bezobjawowych kobiet w wieku koncepcyjnym z rodzin obciążonych niedoborem naturalnych antykoagulantów (antytrambiny, białka C lub białka S) albo nosicielstwem homozygotycznych postaci mutacji Leiden genu czynnika V lub mutacji G20210A genu protrombiny.
- U osób, u których planuje się przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego po samoistnym epizodzie ŻChZZ (diagnostyka w kierunku zespołu antyfosfolipidowego)

U jakich chorych nie jest zalecana diagnostyka trombofilii?

Nie zaleca się wykonywania badań genetycznych ani oznaczania przeciwciał antyfosfolipidowych rutynowo u wszystkich osób w związku z przebyłym epizodem ŻChZZ, Nie zaleca się badań przesiewowych u osób bez ŻChZZ w wywiadzie, ani u których w rodzinie nie występowały nawracające epizody zakrzepowo-zatorowe. Dotyczy to przede wszystkim badań przed zajściem w ciążę, przed włączeniem hormonalnych leków antykoncepcyjnych czy hormonalnej terapii zastępczej. Nie ma także wskazań do rutynowej diagnostyki w kierunku trombofilii u chorych, którzy stosują przewlekłe leczenie

przeciwwkrzepliwe, a także u zdrowych krewnych (z wyjątkiem kobiet planujących ciążę) pacjentów, którzy przebyli żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i wykryto u nich trombofilię.

U chorych, którzy przebyli epizod zakrzepowo-zatorowy po 50 r. ż. bez wystąpienia znanych czynników ryzyka, takich jak unieruchomienie, zabieg chirurgiczny czy uraz, warto pamiętać, że zakrzepica może być pierwszym objawem nowotworów, które w tej populacji są częstą przyczyną epizodów zakrzepowo-zatorowych.

Nie zaleca się również diagnostyki w kierunku wrodzonych i nabytych trombofilii u chorych, którzy po 50 r.ż. przebyli udar niedokrwienny mózgu, zwłaszcza gdy są obciążeni typowymi czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe czy wywiad palenia tytoniu.

Podwyższone stężenie dimerów D w osoczu także nie jest wskazaniem do kierowania chorego do poradni nadkrzepliwości i diagnostyki w kierunku trombofilii. Przyczyn podwyższonego stężenia dimerów D może być wiele, ale trombofilie do nich nie należą.

Warto też pamiętać, że wynik badania w kierunku trombofilii nie wpływa na sposób leczenia ostrego epizodu zakrzepowo-zatorowego, dlatego nie jest konieczne wykonywanie tych badań w trybie pilnym. Wykrycie zespołu antyfosfolipidowego u chorego po epizodzie niedokrwiennego udaru mózgu oznacza natomiast zmianę terapii i wymaga włączenia leczenia przeciwwkrzepliwego (chorzy po udarze mózgu niezwiązanym z migotaniem przedsionków przyjmują standardowo lek przeciwplatekowy).

Piśmiennictwo:

1. Guyatt GH; Akl EA; Crowther M; Gutterman DD; Schünemann HJ; for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(Suppl):7S–47S
2. Howard LS, Hughes RJ. NICE guideline: management of venous thromboembolic diseases and role of thrombophilia testing. Thorax. 2013 Apr;68:391-3.
3. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. Thromb Haemost. 2013;110, doi:10.1160/TH13-01-0011.
4. ACOG Practice Bulletin No. 111: Inherited thrombophilias in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Obstet Gynecol. 2010;115:877-87.
5. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
6. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2013 Rok wydania: 2013 r., Wydawca: Medycyna Praktyczna