

Iedzimta trombofilija

Prof. Sandra Lejniece

RSU Iekšķīgo slimību katedra, profesore

RAKUS Ķīmijterapijas un hematoloģijas klīnika, vadītāja

Latvijas Hematologu Asociācija, prezidente

Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas sēde,
21.11.2014.

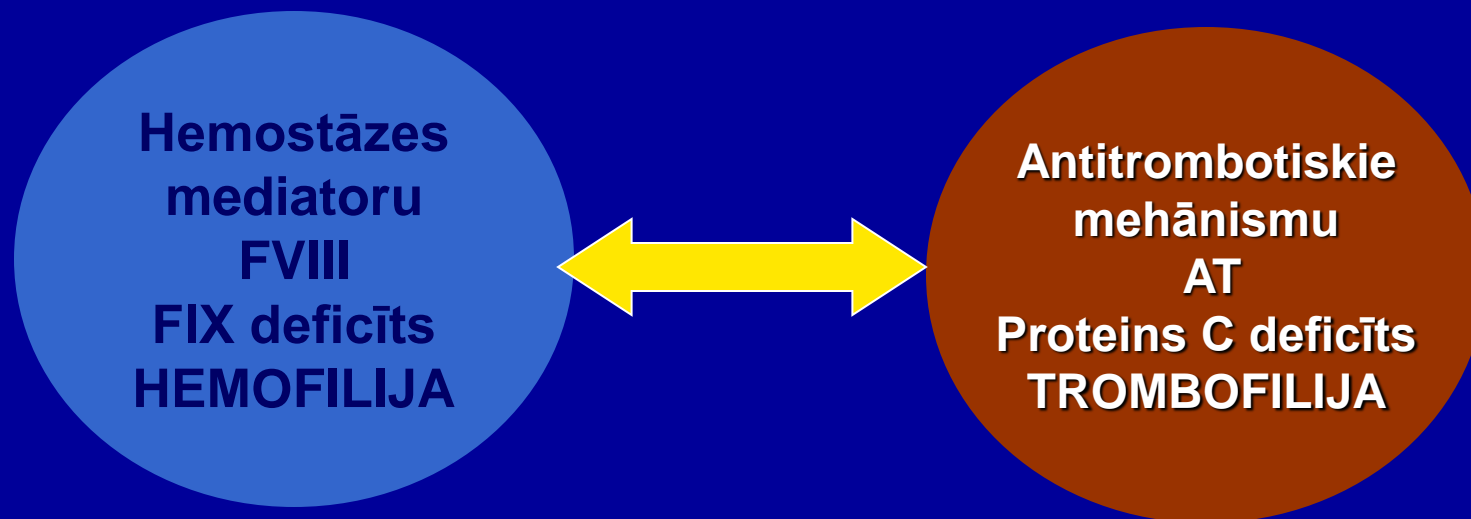
Trombofilija

- Iegūta vai iedzimta tendence (predispozīcija) veidot trombus
 - Iegūtie riska faktori:
 - Onkoloģiskas slimības
 - Ķirurģiskas operācijas
 - Diabēts
 - Adipozitāte
 - Imobilizācija
 - Medikamenti
 - Iedzimtās trombofilijas
- Trombozes var būt gan arteriālas, gan venozas

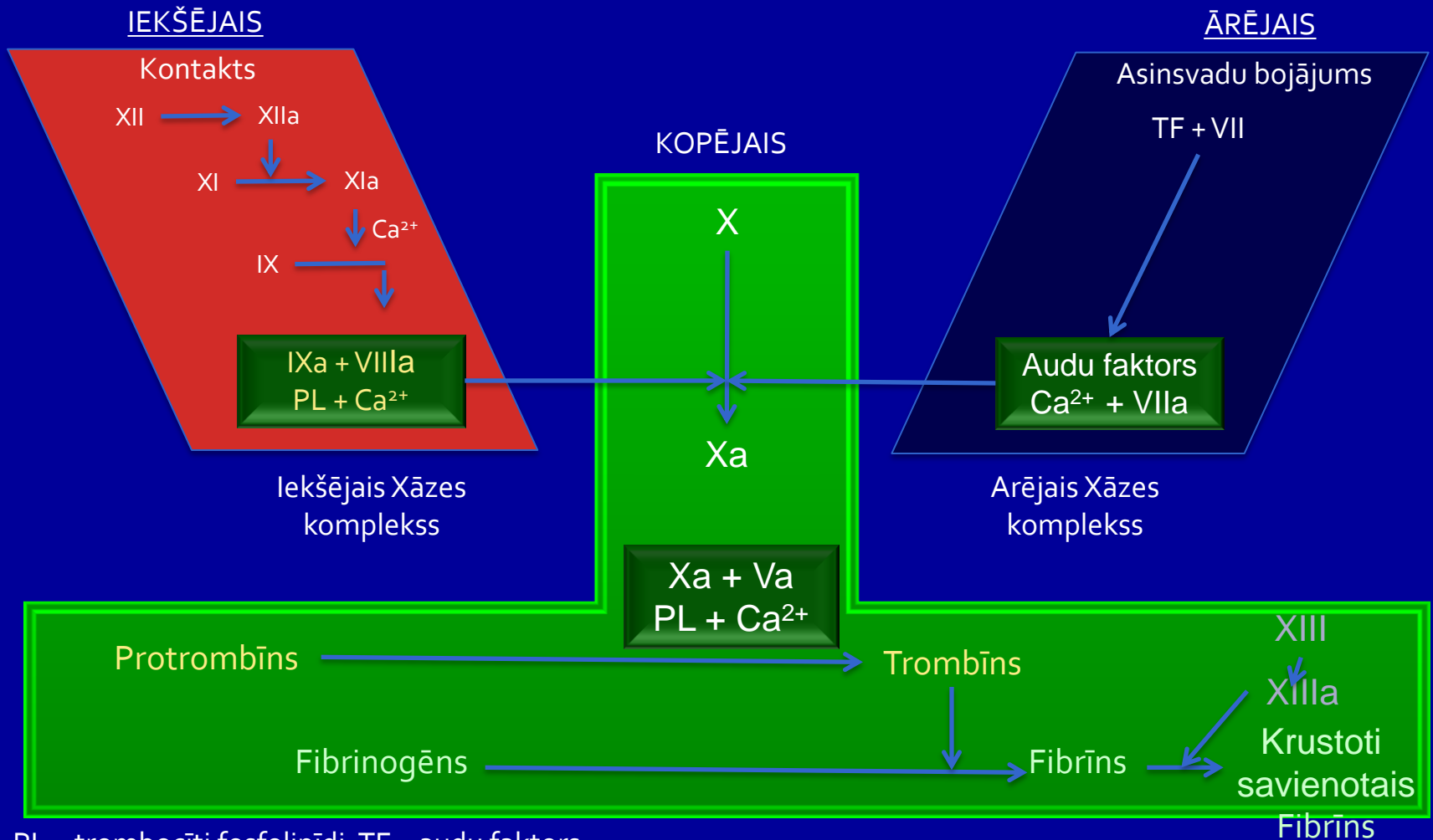
Trombofilija

- Trombozes veidojas, jo zūd hemostāzes līdzsvars
 - **Zūd līdzsvars** starp prokoagulantu un antikoagulantu sistēmām jeb profibrinolītisko un antifibrinolītisko sistēmu
- Daži trombi nerada nekādu bojājumu un paši izzūd
- Citi trombi izraisa dzīvībai bīstamus stāvokļus
- Trombu simptomātika atkarīga no tā formas, rašanās vietas un ceļošanas

Hemostāzes līdzsvara zudums



Koagulācijas kaskāde



PL – trombocīti fosfolipīdi; TF – audu faktors

Faktora V (Leiden) Mutācija G1691A

- F5 gēna mutācija = Faktors V Leiden:
 - Izraisa asins recekļu rezistenci normāli izšķīst
- Biežums
 - 2.5 – 5%: heterozigoti kopējā populācijā
 - 1% homozigoti
 - Raksturīga baltajai rasei un Ziemeļ-Eiropas populācijai
 - Nav Latīņamerikas populācijā
 - 20-30%: slimniekiem ar dziļo vēnu trombozi
- Relatīvais vēnu trombembolijas risks
 - Heterozigotiem : 5-10X
 - Homozigotiem: reti, bet palielina trombožu risku 25-50 X (bet ir literatūra, kur min 40-80X)

Faktors V Leiden

- 1994. gadā atklāja prof. R.Bertina Leidenā (Nīderlandē)
- Gēna F5 mutācija – atsevišķa nukleotīda polimorfisms (*single nucleotide polymorphism, SNP*) ir lokalizēta exon 10
- Tas izmaina aminoskābju pozīciju no arginīna uz glutamīnu

Faktors V Leiden

- Koagulācijas faktors V ir kofaktors, kas ļauj faktoram Xa aktivēt fermentu trombīnu
- Trombīns sekmē fibrinogēna pāreju fibrīnā (veidojas receklis)
- Aktivētais proteīns C (aPC) ir dabīgs antikoagulants, kas ierobežo šo koagulāciju, degradē faktoru V un neļauj fibrīnam veidoties par daudz

Faktors V Leiden

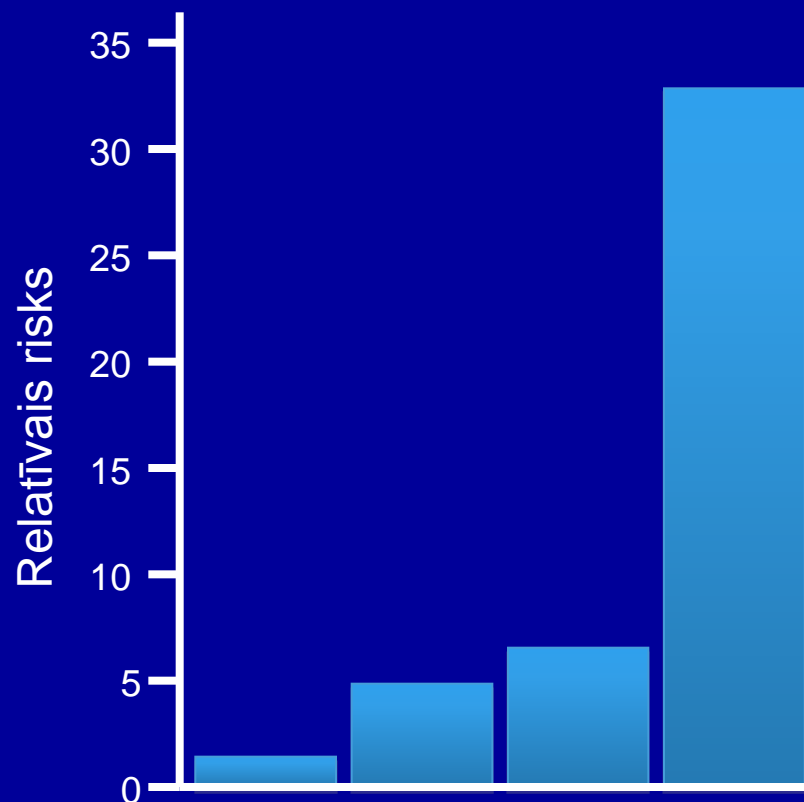
- Faktors V (FV) Leiden ir normālā faktora V nenormāla versija, tas nozīmē, ka aktivētais proteīns C (APC) uz to iedarboties nespēj – ir rezistence pret APC
 - Heterozigotiem: 50% FV normāls, 50% - izmainīts
- APC nevar ātri apturēt faktoru V Leiden, lai tas neveidotu fibrīnu. Ja koagulācijas process ir sācies, tad cilvēkam ar FV Leiden tas samazinās daudz lēnāk

Faktors V Leiden

- Ja ir atrasts FV Leiden, tad tā ir rezistence pret aktivēto proteīnu C (APC rezistence)
- Bet – APC rezistencei var būt arī citi cēloņi!

Orālie kontraceptīvi un F V Leiden

legūto un iedzimto riska faktoru savstarpējā iedarbība



Orālie kontraceptīvi:	-	+	-	+
Faktors V Leiden Mutācija:	-	-	+	+

Antitrombīna deficīts

- 1965. gadā pirmo reizi aprakstīta AT III deficīta saistība ar trombozēm
- AT III progresīvi un neatgriezeniski inaktivē trombīnu un citas serīna proteāzes
- Trombozes attīstās 10-35 gadu vecumā
 - Dziļo vēnu trombozes, mezenteriālo asins vadu trombozes, tīklenes trombozes, *Budd-Chiari* sindroms

Faktora II (Protrombīna) mutācija

- Faktora II (F2) gēns
 - Kodē koagulācijas faktoru II (protrombīnu)
 - Lokalizēts 11 hromosomā (lokus 11p11 – q12)
- Mutācijas rezultātā izmainās aminoskābju secība faktorā
 - Autosomāli dominanta pazīme
- Asins cirkulācijā ir palielināts cirkulējošā protrombīna līmenis
 - Jo vairāk protrombīna, jo vairāk veidojas trombīns
 - Jo pieaug trombozes risks

Faktors II (= Protrombīns)

- F2 gēna mutācija:
 - Asociējas ar palielinātu protrombīna līmeni asinīs, kas izraisa pārāk lielu fibrīna veidošanos un «pārāk lielu» recekļa veidošanos
- F2 mutācijas biežums:
 - 1 - 4%: kopējā populācijā
 - 6 - 7%: slimniekiem ar vēnu trombozi
- Vēnu trombožu relatīvais risks
 - Heterozigotiem: (mutācija 1 gēnā) risks palielinās 2-3X
 - Homozigotiem: (mutācija abos gēnos) ļoti reti, bet risks ir ievērojami lielāks kā heterozigotiem

Faktora II mutācija ir retāka kā Faktora V Leiden mutācija

Iedzimtās trombofilijas

- Antitrombīna III deficīts (defekti)
- Proteīna C deficīts (= olbaltuma C)
- Proteīna S deficīts
- Rezistence pret aktivēto proteīnu C
- Faktora II (protrombīna) mutācija
- Trombomodulīna mutācija
- Homocisteīna mutācija
- Plazminogēna deficīts
- Palielināts F VIII faktors

JA TROMBOZE IR
IZVEIDOJUSIES, TAD TĀS
ĀRSTĒŠANU NEIETEKMĒ
FAKTS, KA TĀS CĒLONIS IR
IEDZIMTA TROMBOFIĻIJA

Testi, kas nosaka konkrētu antikoagulantu/ vielu aktivitāti

- Antitrombīns III
- Proteīna C aktivitāte
- Brīvā proteīna S antigēns
- Kopējā proteīna S aktivitāte
- Rezistence pret aktivēto proteīnu C
- Protrombīns
- Homociteīns
- FVIII, FIX

JA PACIENTAM IR AKŪTA TROMBOZE VAI PACIENTS LIETO ANTITROMBOTISKU TERAPIJU, TESTI IR IZMAINĪTI. TOS NEVAR INTERPRETĒT!!!

DNS testi – ģenētiskā diagnostika

- « Molekulārā bioloģija »
- Venozās trombozes riska allēļu noteikšana
- Šobrīd var noteikt:
 - Faktoru V Leiden
 - Protrombīna mutāciju (II)
 - Homocisteīna mutāciju

**ŠIS ANALĪZES VAR IZDARĪT JEBKURĀ
LAIKĀ, MEDIKAMENTI TĀS NEIETEKMĒ!**

Testa rezultāti

F II/F V genotipi :

- Normāli FII un FV
- Heterozigoti F II un / vai F V
- Homozigoti F II un / vai F V

	Normal	Heterozygous	Homozygous (Mutant)
Factor II	GG	GA	AA
Factor V	GG	GA	AA



**Venozās trombozes riska
alēļu
noteikšana (49030)**

Testa cena - 64.03 EUR

*Ja ir nosūtījums no ārsta, kam ir līgumattiecības ar NVD,
tad tests ir apmaksāts*

E. Gulbja Laboratorija

American College of Medical Genetics

Standards and Guidelines

Factor V Leiden /Prothrombin G21210A – 2001 & 2005

- Kā testēt
 - Uz DNS-balstītām genotipa analīzēm ir priekšrocības
 - Faktora V specifisko funkciju var pārbaudīt ar rezistenci pret APC
 - Ja pozitīva – tad DNS tests, lai noteiktu homo/heterozigoto stāvokli
- Kuru pārbaudīt
 - Jebkura tromboze vecumā < 50
 - Netipiskas lokalizācijas tromboze (aknu, mezenteriāla, smadzeņu)
 - Atkārtotas venozas trombozes (VT)
 - VT ģimenēs ar trombozēm anamnēzē
 - VT sievietei grūtniecības laikā vai lietojot orālo kontracepciju

American College of Medical Genetics

Standards and Guidelines

Factor V Leiden /Prothrombin G21210A – 2001 & 2005

- Kuru pārbaudīt
 - Radinieki pacientiem, kuriem VT < 50 gadiem
 - Miokarda infarkts sievietei smēķētājai < 50 gadiem
 - VT vecumā < 50 gadiem, izņemot, ja ir zināma malignitāte
 - Radinieki pacientiem ar zināmu Faktora V Leiden mutāciju
 - Sievietes ar neizskaidrojamu atkārtotu grūtniecības pārtraukšanos, preeklampsiju, augļa augšanas aizkavēšanos, nedzīvi dzimušu bērnu
 - Populācijas, prenatalā vai jaundzimušo skrīnings netiek rekomendēts

Klīniskās vadlīnijas iedzimtas trombofilijas testēšanai

EU-UK Guidelines/ British Journal of Haematology, 149, 209–220, 2010

Rekomendāciju kopsavilkumā uzsvērts, ka iedzimtu trombofiliju testēšana nav indicēta neatlasītai pacientu grupai ar venozu trombozi

Testējot atlasītu pacientu grupu, var iegūt informāciju par atkārtotu trombožu risku vai antikoagulantu lietošanas ilgumu

Klīniskās vadlīnijas iedzimtas trombofilijas testēšanai

EU-UK Guidelines/ British Journal of Haematology, 149, 209–220, 2010

- Atlasītu pacientu grupa – vēnu tromboze agrā vecumā (<40 gadiem) un pacienti, kam ģimenē ir trombozes (vismaz divi un vairāk simptomātiski ģimenes locekļi)
- Liela multicentriska pētījuma «Multiple Environmental and Genetic Assessment (MEGA) study» rezultāti parādīja, ka tas nemazina atkārtotu trombožu risku (Coppens et al, 2008)

Klīniskās vadlīnijas iedzimtas trombofilijas testēšanai

EU-UK Guidelines/ British Journal of Haematology, 149, 209–220, 2010

- Vēl kā atlasītas grupas
 - Bērni ar purpura fulminans
 - Grūtnieces ar trombožu risku
- Testa rezultāts var ietekmēt ārstēšanu

Interneta resursi

- The Coalition to Prevent Deep Vein Thrombosis
 - <http://preventdvt.org/>
- DVT.NET
 - <http://www.dvt.net/>
- American College of Medical Genetics (ACMG)
 - Consensus Statement on Factor V Leiden Mutation Testing
 - <http://www.acmg.net/resources/policies/pol-009.asp>
 - Technical standards and guidelines: Venous thromboembolism (Factor V Leiden and prothrombin 20210G>A testing): A disease-specific supplement to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories
 - http://www.acmg.net/resources/policies/FactorV-venous_thromb.pdf
- The National Alliance for Thrombosis and Thrombophilia (NATT)
 - <http://www.nattinfo.org/>
- The National Heart, Lung, and Blood Institute
 - http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Dvt/DVT_WhatIs.html
- MedlinePlus
 - <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000156.htm>
- eMedicine
 - <http://www.emedicine.com/rc/rc/i17/dvt.htm>

Literatūra

- Deep-vein thrombosis: Advancing awareness to protect patient lives, White Paper, Public Health Leadership Conference on Deep-Vein Thrombosis, Washington, D.C., February 26, 2003, American Public Health Association
- Spector EB, et al. Technical standards and guidelines: venous thromboembolism (Factor V Leiden and prothrombin 20210G >A testing): a disease-specific supplement to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories. *Genet Med*. 2005 Jul-Aug;7(6):444-53.
- Franco R, Reitsma P. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* (2001) 109:369-384
- Kottke-Marchant K. Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2002 Mar;126(3):295-304. Review.
- Press RD, et al. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med*. 2002 Nov;126(11):1304-18. Review
- Sykes TC, Fegan C, Mosquera D. Thrombophilia, polymorphisms, and vascular disease. *Mol Pathol*. 2000 Dec;53(6):300-6. Review.
- Xu B, Tubbs RR, Kottke-Marchant K. Molecular genetic testing of polymorphisms associated with venous thrombosis: a review of molecular technologies. *Diagn Mol Pathol*. 2005 Dec;14(4):193-202. Review.