

BODA ZOLTÁN DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
II. Belgyógyászati Klinika, Haemostaseológiai Tanszék, Debrecen

ÚJ NÉPBETEGSÉG: A VELESZÜLETETT ÉS SZERZETT THROMBOPHILIA

Az FV-Leiden- és a FII-G20210A mutáció felismerése nagymértékben megnövelte azoknak a betegeknek a számát, akiknek a vénás tromboembóliás megbetegedés hátterében veleszületett (familiális) thrombophilia áll. A jelenlegi munka összefoglalja a familiális és szerzett thrombophilák legfontosabb csoportjairól összegyűlt legújabb ismereteket. Foglalkozik a laboratóriumi diagnosztika kérdéseivel és a thrombophilák klinikai vonatkozásaival. Tárgyalja a profilaxis kérdéseit aszimptomatikus hordozókban, továbbá a hormonterápia és a thrombophilia kapcsolatát nőkben, s végül részletezi az orális antikoaguláns terápia kívánatos időtartamát thrombophilásokban.

KULCSSZAVAK: FAMILIÁLIS THROMBOPHILIA, HYPERCOAGULABILIS ÁLLAPOTOK, KLINIKAI VONATKOZÁSOK

INHERITED AND ACQUIRED FORMS OF THROMBOPHILIAS. DISCOVERY OF FV-LEIDEN AND FII-G20210A MUTATIONS HAS GREATLY INCREASED THE PERCENTAGE OF PATIENTS IN WHOM VENOUS THROMBOSIS CAN BE ATTRIBUTED TO FAMILIAL THROMBOPHILIA. THIS REVIEW SUMMARIZES THE NEWEST RESULTS OF INHERITED AND ACQUIRED FORMS OF THROMBOPHILIAS. LABORATORIAL DIAGNOSIS AND PRACTICAL, CLINICAL APPROACHES ARE ALSO SUMMARIZED. PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN ASYMPTOMATIC CARRIERS AND HORMONOTHERAPY IN THROMBOPHILIC WOMEN HAVE BEEN DEALT WITH AS WELL. DURATION OF ORAL ANTICOAGULANT THERAPY IN THROMBOPHILIACS IS SPECIFIED.

KEYWORDS: HERITABLE THROMBOPHILIA, HYPERCOAGULABILIS STATES, CLINICAL RELATIONS

A thrombophilia lehet veleszületett (familiális) és szerzett. A familiális thrombophilia olyan veleszületett trombozishajlam, amelyre a koaguláció pontosan meghatározott genetikai hibája és többnyire vénás tromboembóliák családi halmozódása jellemző. A veleszületett trombozishajlam lehet enyhe és egyben gyakori (FV-Leiden mutáció, protrombin G20210A mutáció, hiperhomociszteinémia vagy a nagy FVIII szinttel járó állapot). A familiális thrombophilia másik csoportja ritka és általában súlyos trombozishajlam jellemzi (ilyen az

antitrombin-, a protein-C és a protein-S deficit vagy a FV-Leiden, illetve FII-G20210A mutációk homozigóta állapotai). Az első familiális thrombophilát, az antitrombin deficitet Egeberg norvég kutató 1965-ben írta le. Később, 1981-ben az első protein-C-majd 1984-ben az első protein-S hiányos család is ismertetésre került. Ezt követően egy évtizedet kellett várni az újabb örökletes thrombophilák felismeréséig. 1993-ban a svéd Dahlback számolt be az első APC-resistentiában szenvedő családról, amelynek molekuláris genetikai hátterét (FV-Leiden

1. TÁBLÁZAT: FAMILIÁLIS THROMBOPHILIÁK: ÚJ FELISMERÉSEK

ANTITROMBIN DEFICIT	EGERBERG	1965
PROTEIN C DEFICIT	GRIFFIN	1981
PROTEIN S DEFICIT	COMP	1984
APC-REZISZTENCIA	DAHLBACK	1993
FV-LEIDEN MUTÁCIÓ	BERTINA	1994
HIPERHOMOCISZTEINÉMIA	FALCON	1994
NAGY FVIII SZINT	KOSTER	1995
PROTROMBIN G20210A	POORT	1996

2. TÁBLÁZAT: A FAMILIÁRIS THROMBOPHILIÁK PREVALENCIÁJA ÉS A RELATÍV TROMBÓZISRIZIKÓ

TÍPUS	PREVALENCIA	TROMBÓZISRIZIKÓ
FV-LEIDEN		
HETEROZIGÓTA	7,00%	6x
HOMOZIGÓTA	0,10%	80x
FII-G20210A		
HETEROZIGÓTA	2,00%	3x
HOMOZIGÓTA	0,04%	40x
HYPERHOMOCYSTEINAEMIA	5,00%	7x
NAGY FVIII SZINT	11,00%	3x
ANTITROMBIN DEFICIT	0,02%	20x
PROTEIN C DEFICIT	0,20%	7x
PROTEIN S DEFICIT	0,20%	11x
ÖSSZESEN	25,50%	

mutáció) 1994-ben Bertina oldotta meg. Ezt követte a hiperhomociszteinémia örökletes formáinak, a nagy FVIII szinttel járó állapot genetikai okának s végül a protrombin polimorfizmusnak (FII-G20210A) a felismerése (1-6). Míg az 1980-as évek közepén a thrombophiliás családok kb. 10-15%-ában tudtunk csak pontos diagnózist mondani, ez a szám ma már eléri a 80-90%-ot. A familiáris thrombophiliák legfontosabb felismeréseit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A következő táblázatban a familiáris thrombophiliák prevalenciáját és az általuk indukált trombózisrizikó-növekedést mutatjuk be (2. táblázat).

Ha a prevalencia számoszlop adatait összeadjuk, 25,5%-ot kapunk, ami egyben azt a megdöbbentő adatot is jelenti, hogy minden negyedik magyar állampolgár a familiáris thrombophilia valamelyik formájában érintett (7). A familiáris thrombophilia tehát valóban egy új népbetegség, amelynek jobb, korszerűbb diagnosztikájával és terápiás elveivel részletesen foglalkoznunk kell.

FV-LEIDEN MUTÁCIÓ (APC-REZISZTENCIA)

A familiáris thrombophiliák kutatásában új szakasz kezdődött Dahlback 1993-as felfedezésével. A Dahlback által elsőként vizsgált beteg és családja APTI rendszerben mérve rezisztensnek bizonyult az aktivált protein C hatásával szemben (4).

A következő évben Bertina egy pontmutációt fedezett fel a FV génjén, amelynek eredményeként az 506-os helyzetű arginin glutaminra cserélődött (FV-Leiden mutáció=FV-Arg506 Glu=APC rezisztencia) (5). A mutáció

következménye, hogy az aktivált protein C (APC) tízszer lassabban képes kötődni a FVa-hoz, s ezzel lelassul az aktív FV inaktíválása. Rövidesen kiderült, hogy a FV-Leiden mutáció a thrombophiliás családok 40-50%-ában kimutatható, s így a familiáris thrombophilia leggyakoribb ismert oka. A FV-Leiden mutáció Észak-Amerikában, Európában és hazánkban is az egészséges populáció 5-10%-ában mutatható ki, s ezzel a leggyakoribb génhibák egyikének tartható (8, 9). Szűrővizsgálata trombózishajlamú családokban ma már elengedhetetlen. Ugyanakkor említést érdemel, hogy Afrikában és Ázsiában extrém ritkán észlelhető génhiba.

Ma már az APC-rezisztencia vizsgálatára FV-hiányplazmával szubsztituált diagnosztikus kitek állnak rendelkezésre (az APC-rezisztencia vizsgálatára használt ún. második generációs diagnosztikumok), amennyiben a vizsgált minta pozitív, molekuláris genetikai vizsgálat tisztázhatja, hogy homozigóta vagy heterozigóta állapotról van-e szó.

A heterozigóta állapot 7x-es, a homozigóta állapot akár 80x-os rizikótényezőt is jelenthet. Fiatal és idős betegek első tromboembóliás történése során is 18-26%-ban találtak FV-Leiden-mutációt (1).

PROTROMBIN G20210A MUTÁCIÓ

A protrombin (FII) a trombin prekursora, a májsejtek által szintetizált K-vitamin függő alvadási fehérje. Félélettartama 3-5 nap, génje a 11-es kromoszómán helyezkedik el. 1996-ban Port ismertette a protrombin génjének 20210-es helyén a G/A szubsztitúci-

ót, amelynek eredményeként a beteg plazmájában nagyobb lesz a protrombinszint (>115%) (6).

A protrombin G20210A mutációja az európai és észak-amerikai populációban átlagos 2%-os, egyes dél-európai országokban a 3%-ot is meghaladja. Ugyanakkor, hasonlóan a FV-Leiden-mutációhoz az afrikai és ázsiai népekben extrém ritka. Thrombophiliás családok 6%-ában tudták kimutatni. Kimutatása csak molekuláris genetikai úton lehetséges (PCR-reakció), hasonlóan a FV-Leiden mutációhoz. A protrombin mennyiségi meghatározása nem alkalmas a protrombin G20210A mutáció igazolására.

Enyhe trombózisrizikó-faktornak tartható, heterozigóta állapota háromszorosra növeli a trombózis rizikóját. Homozigóta állapota azonban 25-40x-es rizikónövekedést is okozhat.

ANTITROMBIN DEFICIT

Az antitrombin (AT, korábbi nevén antitrombin-III) a májsejtek által szintetizált fehérje, szervezetünk egyik fontos antikoagulánsa, a trombin természetes inhibitora. Nemcsak a trombin (FIIa), hanem a FXa-t, FIXa-t, FXIa-t és FXIIa-t is képes gátolni. Hatását a heparin többezer-szeresre gyorsítja. Az AT-nak két fontos funkcionális centruma van, az egyik a trombin-kötőhely, a másik a heparin-kötőhely.

A familiáris thrombophiliák közül az AT-deficit volt az első, amelyet 1965-ben a norvég Egeberg felismert. Autoszóm domináns módon öröklődik. A fokozott trombózishajlamú családok kb. 5%-ában mutatható ki.

Csökkent az AT mennyisége az I típusban, és kóros az AT funkciója a II típusban. Miután az AT-nak két funkcionális helye van, így a II típuson belül további két altípus ismert attól függően, hogy az antitrombin-heparin kofaktor assay vagy a progresszív antitrombin assay kóros. Amennyiben a heparin-kötőhely környezetében van a molekuláris hiba, klinikailag a trombózishajlam kisebb, mint a trombin-kötőhely esetében.

Az antithrombinopathiák I típusában a homozigóta állapot életképtelenséggel jár együtt. Az AT molekulának több mint 120 mutációja ismert eddig, ennek kétharmada az I típust érinti. Az első kóros AT molekulát ma-

3. TÁBLÁZAT: AZ ANTITROMBIN, A PROTEIN C ÉS A PROTEIN S SZERZETT HIÁNYÁNAK GYAKORIBB OKAI

ANTITROMBIN	PROTEIN C	PROTEIN S
MÁJCI RRÓZIS	MÁJCI RRÓZIS	MÁJCI RRÓZIS
NEPHROSIS SZINDRÓMA	ÚJSZÜLÖTTKOR	NEPHROSIS SZINDRÓMA
DIC	DIC	DIC
SZEPSZIS	SZEPSZIS	SZEPSZIS
TERHESSÉG	AKUT TROMBÓZIS	TERHESSÉG
ÚJSZÜLÖTTKOR		ÚJSZÜLÖTTKOR
		HIV-FERTŐZÉS
HEPARIN-,	KUMARIN-,	KUMARIN-
L-ASZPARAGINÁZ,	L-ASZPARAGINÁZ	L-ASZPARAGINÁZ,
ÖSZTROGÉNKEZELÉS	KEZELÉS	ÖSZTROGÉNKEZELÉS

gyar kutató, Sas Géza ismertette a világon elsőként (10).

Az AT deficitnek számos szerzett oka is lehet. Májcirrózisban a szintézis csökkent, nephrosis szindrómában a vizelettel ürülő fehérjék között találjuk az AT-t is. De csökken az AT mennyisége DIC-ben, égett betegekben, szepszisben, terhességben, újszülöttekben.

A gyógyszerek közül a heparin, az L-aszparagináz és az ösztrogén okozhat szerzett AT-deficitet (3. táblázat).

PROTEIN C DEFICIT

A protein C (PC) a májsejtek által szintetizált, K-vitamin függő fehérje. Trombin hatására aktiválódik (aktivált protein C, APC). Az aktív PC a koagulációban a FVa és a FVIIIa gátlására képes (4. táblázat). A trombin PC-t aktiváló hatása endothel felületen, a jelenlévő trombomodulin segítségével többszöröse gyorsul.

Griffin 1981-ben ismertetett elsőként egy fokozott trombózis-hajlamú családot, ahol a trombózisok háttérben PC deficit igazolódott. A PC deficit autoszóm domináns öröklődésű megbetegedés. A trombózishajlamú családok kb. 5%-ában mutatható ki. Homozigóta formája újszülött-korban a purpura fulminans okozója.

A heterozigóta formáknak két nagyobb altípusa van:

➤ I típusban csökkent a fehérje mennyisége, a

➤ II típusban csökkent a protein C antikoaguláns aktivitása.

Több mint 160 mutációját ismertették már. Szerzett formáit a 3. táblázatban már ismertettük. Kumarin terápia bevezető időszakában gyorsan csökken a mennyisége, amelynek oka a PC rövid féléletideje (6 óra). A kumarin terápia súlyos szövődménye, a kumarin-nekrózis háttérben az esetek jelentős részében enyhe PC deficit áll.

PROTEIN S DEFICIT

A protein S (PS) az aktivált protein C plazmatikus kofaktora, K-vitamin függő fehérje. A májsejtek mellett endothel sejtek, megakaryocyták és agysejtek is képesek szintézisére (Zwicker 2002). A PS kb. 20-szorosára növeli a PC FVa inaktiváló képességét. A plazmában 60% komplementhez kötve kering (C4b-PS), a maradék 40% a „szabad” PS, amely a hemosztatikusan aktív forma.

A protein S deficitet elsőként Comp és Esmon 1984-ben közölték (3). Autoszóm domináns öröklődésű megbetegedés. A thrombophiliás családok 5-10%-ában tudtak PS deficitet kimutatni. A PS deficitnek három típusát különböztetik el: az I típusban csökkent a totál és a szabad PS szint és a PS aktivitás

is. A II típus minőségi zavar, ahol normális a totál és a szabad PS antigén szint, de csökkent a PS aktivitás. Míg a III típusban normális a totál PS antigén mennyisége és a szabad PS antigén és aktivitás is csökkent.

A veleszületett trombózishajlam mellett, szerzett PS deficittel járó betegségek is jól ismertek (ld. előbb, a 3. táblázatban).

NAGY FVIII SZINT

A normál, egészséges populáció 11%-ában genetikai okok miatt nagy FVIII szintet (FVIII > 150%) észleltek. A fokozott trombózishajlamú családok tagjait vizsgálva már 25%-ukban találtak nagy FVIII szinteket. Amennyiben a FVIII szint genetikai ok miatt meghaladja a 150%-ot a trombózisrizikó ötszöröse nő (a fokozott trombózis hajlam összefügg a betegek vércsoportjával is, ugyanis ezekben az egyéneknél gyakori a nem-0-ás vércsoport, ami fokozott trombózishajlamot jelent). A 0-ás vércsoportú egyéneknél általában alacsonyabb a vér-alvadási faktorok szintje, pl. a Willebrand-faktor- vagy a FVIII-szint. Amennyiben a nagy FVIII szint akut fázis reakció talaján alakul ki (ekkor nagy a C-reaktív protein és a fibrinogénszint is), ez esetben nem észleltek fokozott trombózishajlamot. Család-vizsgálatok eredményei is alátámasztani vélik azt az elképzelést, hogy a nagy FVIII szint genetikai talajon alakul ki (1).

A FAMILIÁRIS THROMBOPHILIA EGYÉB, RITKA OKAI

HEPARIN KOFAKTOR II DEFICIT

Heparinfüggő glikoprotein, a trombin specifikus inhibitora. Szemben az antitrombinnal nem képes a FXa bénítására. Hiányállapota autoszóm domináns módon öröklődik, a heterozigótákban a normál plazmaszint 50%-a található meg. Nincs egyértelműen bizonyítva, hogy hiányállapot fokozott trombózisrizikót jelent (1).

PLAZMINOGÉNHIÁNY

A kongenitális plazminogénhiány autoszóm domináns módon öröklődik.

4. TÁBLÁZAT: A TERMÉSZETES ANTIKOAGULÁNSOK (AT, PC-PS, TFPI) AZ ALVADÁSI FAKTOROKRA KIFEJTETT GÁTLÓ HATÁSAI

GÁTOLT FAKTOR	ANTITROMBIN	PC-PS	TFPI
FIIa (TROMBIN)	+++	-	-
FVa-FVIIIa	-	+++	-
FXa	++	-	++
FIXa	+	-	-
TF-FVIIa	-	-	+++

dik. Amennyiben a plazminogén szintje a normál érték <40%-a, fokozott trombózisveszélyt jelent. Ugyanakkor klinikai jelentősége, mint önálló trombózisrizikó-faktor nem bizonyított (1).

DYSFIBRINOGENAEMIA

Több mint 300 kóros fibrinogén molekulát írtak le eddig. Ebből kb. 20 esetben észleltek fokozott trombózhajlamot. Vérzékenységgel, illetve tünetmentességgel is társulhat. Szerzett formája súlyos májbetegségben (cirrózis hepatitis) nem ritka.

FXII DEFICIT

Súlyos FXII hiányban (<1%) az APTI jelentős megnyúlását észleljük, vérzésesség legkisebb jele nélkül. A fokozott trombózhajlam oka a FXII hiányában bekövetkező csökkent fibrinolitikus aktivitásban keresendő. Nem bizonyított a FXII-hiány önálló trombogén szerepe.

SZERZETT HIPERKOAGULABILIS ÁLLAPOTOK

A familiáris thrombophiliákra többnyire egyetlen gén hibája, mutációja jellemző. Ezzel szemben a szerzett hiperkoagulabilis állapotok a betegségek heterogén csoportját ölelik fel, amelyek közös jellemzője a fokozott készség trombózis kialakulására. Ide sorolható minden beteg, aki betegségéből adódóan immobilis állapotba kerül, függetlenül attól, hogy az miokardiális infarktusz, trauma vagy ortopéd-sebészeti beavatkozás következménye.

5. TÁBLÁZAT: Néhány fontosabb szerzett hiperkoagulabilis állapot

- IMMOBILIS ÁLLAPOT
- TERHESSÉG
- TRAUMA
- POSTOPERATÍV ÁLLAPOT
- IDŐS KOR
- ÖSZTROGÉN TERÁPIA
- MALIGNUS BETEGSÉG
- NEPHROSIS SZINDRÓMA
- ANTIFOSZFOLIPID SZINDRÓMA
- HYPERHOMOCISZTEINAEMIA
- MYELOPROLIFERATÍV BETEGSÉGEK
- HIPERVISZKOZITÁS
- KONGESZTÍV SZÍVELÉGTELENSÉG

Minden terhes nő, minden ösztrogén terápiában részesülő nő, malignus betegségben szenvedők, nephrosis szindróma, myeloproliferatív betegségek, hiperviszkózitás egyaránt trombózisra hajlamosítanak. A fontosabb szerzett hiperkoagulabilitással járó állapotokat táblázatban is összefoglaltuk (5. táblázat).

ANTIFOSZFOLIPID SZINDRÓMA

Az antifoszfolipid szindróma (AFS) olyan autoimmun megbetegedés, amelyet antifoszfolipid antitestek (AFA) következtében kialakult vénás vagy artériás trombózisok továbbá habituális abortus jellemez. Primer AFS-ról beszélünk, ha az említett klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések mellett SLE vagy egyéb autoimmun megbetegedés nem mutatható ki, szekunder az AFS, ha SLE-hez társul. A primer AFS nőkben kétszer gyakoribb. Az AFS-nak hat altípusát különböztetik el attól függően, hogy az antitestek jelenlétéhez milyen típusú tromboembólia társul. Ennek alapján az AFS napjainkban elfogadott osztályozása a következő:

- I típus: vénás tromboembólia,
- II típus: artériás tromboembólia,
- III típus: cerebrovaszkuláris trombózis,
- IV típus: az előző három csoport keveréke,
- V típus: halmozottan előforduló sikertelen terhességek,
- VI típus: nincs kimutatható tromboembólia.

A klinikai képet kiegészítheti: trombocytopenia, vasculitis, arthralgia, az acralis részek bőrnekrózisa, livedo reticularis és pulmonalis hipertenzió. Fiatalok (15-45 év között) stroke/TIA esetek 18%-ában igazolódott AFA jelenléte (11). Jól ismert a habituális abortusz és az AFS együttes előfordulása is.

Az AFS neurológiai manifesztációja a Sneddon-szindróma: progresszív demencia és livedo reticularis társulása. Szekunder AFS-ban az esetek 40%-ában észleltek szívbillentyű diszfunkciót (leggyakrabban a mitralis billentyű zavarát).

Ma még nem eldöntött kérdés, hogy az AFA-k hogyan, milyen mechanizmus útján okoznak trombózist. Csak néhány felsorolás a nagy számú el-

képzelés közül: gátolják az endothel prosztaciklin termelését, gátolják az endothel-felületen a trombomodulin-protein-C–protein-S rendszert, direkt módon bénítják a protein S-t és az aktivált protein C-t, aktiválják a protrombint, aktiválják a szöveti faktort. Gátolják az annexin-V hatását.

Az AFS laboratóriumi diagnosztikájában a lupus antikoaguláns (LA) igazolása, kimutatása lehet az egyik cél. Ez önmagában is számos laboratóriumi módszer vizsgálatát igényli (APTI, LA-szenzitív APTI, hígított tromboplasztin idő, „Russel viper venom” idő, RVVT, hexagonális foszfolipid teszt). A laboratóriumi módszerek másik csoportja IgG és IgM típusú antikardiolipin antitestek és béta-2-glikoprotein-1 (B₂GP₁) ellenes antitestek jelenlétét vizsgálja ELISA módszer segítségével. Az említettek közül az is következik, hogy egyetlen, specifikus teszt az AFS igazolására vagy kizárására nem létezik. A vizsgálatokhoz jól felkészült haemostaseológiai és immunológiai laboratóriumok szükségesek. A hemosztázis „szűrő-tesztjei” közül csak LA jelenlétében észleljük megnyúlt és nem korigálható APTI-t, e mellett enyhe fokú thrombocytopenia is jelentkezhet. Az antikardiolipin vagy a B₂GP₁ ellenes antitestek a rutin hemosztázis szűrő-tesztben semmiféle eltérést nem okoznak, vizsgálatukra tehát csak akkor kerül sor, ha arra külön gondolunk, s a laboratóriumi lehetőségek azt lehetővé teszik.

AZ AFS ANTIKOAGULÁNS TERÁPIÁJA

Akármilyen trombózis háttérben AFS igazolódott, a beteget tartósan orális antikoaguláns terápiában kell részesíteni. Intenzív antikoagulálás indokolt, a cél INR tartomány: 2,5-3,5. Cerebrovaszkuláris trombózis esetén a kumarin mellé aspirin alkalmazása is indokolt (napi 100 mg).

HIPERHOMOCISZTEINÉMIA

A hiperhomociszteinémia lényege metionin anyagcserezavar, amelynek következtében a homociszteinszint jelentősen megemelkedik a vérplazmában. Az emelkedett homociszteinszint (hiperhomociszteinémia) vénás és artériás trombózisokat egyaránt okozhat. Homocisztinuriában a homocisz-

6. TÁBLÁZAT: A HIPERHOMOCISZTEINÉMIA GYAKORI OKAI

GENETIKUS TÉNYEZŐK

- CISTATION-B-REDUKTÁZE (CBS) DEFICIT
- 5-METHIONIN-TETRAHIDROFOLAT-REDUKTÁZ (5-MTHFR) DEFICIT

SZISZTÉMÁS BETEGSÉGEK

- HYPERTHYREOSIS
- KRÓNIKUS RENALIS ELÉGTELENSÉG
- DIABETES MELLITUS (2-ES TÍPUS)
- GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK
- MALIGNUS BETEGSÉGEK

IDŐS KOR**TÁPLÁLKOZÁSI TÉNYEZŐK**

- FOLSAV-HIÁNY
- B₆-VITAMIN HIÁNY
- B₁₂-VITAMIN HIÁNY

GYÓGYSZERMELLÉKHATÁSOK

- INH
- METHOTREXATE
- THIAZIDOK
- NIKOTINSAV

tein extrém mértékben emelkedett. Az emelkedett homociszteinszint és az ateroszklerózis közötti összefüggést elsőként McCully 1969-ben ismertette (1). Hiperhomociszteinémiát a homocisztein anyagcsere károsodása okozhat.

A homocisztein anyagcsere károsodása bekövetkezhet genetikai ok miatt, a homocisztein anyagcserében szerepet játszó két enzim, a cistation-béta-szintetáz (CBS) és az 5-metil-tetrahidrofolát reduktáz (5-MTHFR) hiánya miatt. A CBS hiányát a populáció 0,3%-ában, az 5-MTHFR deficit homozigóta állapotát pedig a populáció 20%-ában tudták kimutatni a spanyol-amerikai lakosságban, ugyanakkor az afrikai eredetűek kevesebb, mint 1%-ában észlelték (1). Társulhat vitaminhiányhoz (B₁₂, B₆, folsav hiánya okozhatja). A CBS és az 5-MTHFR enzimek működéséhez, kofaktorként szükséges a B₆-, B₁₂-vitamin továbbá a folsav. Más betegség (hypothyreosis, krónikus vesebetegség, 2-es típusú diabetes mellitus, gyulladásos bélbetegségek, malignus betegség) is okozhat hiperhomociszteinémiát.

Gyógyszerek, amelyek a B₆-, illetve B₁₂-vitamin anyagcseréjét megzavarják, mellékhatásként okozhatnak hiperhomociszteinémiát (INH, metotrexat, tiazidok, nikotinsav). A hiperhomociszteinémia leggyakoribb okait a 6. táblázat mutatja.

A hiperhomociszteinémia szerepét, mint önálló rizikófaktorét számos ta-

nulmány igazolta perifériás artériás érbetegségekben, koszorúér-betegségekben és cerebrovaszkuláris érbetegségekben is. Az érbetegség különösen kifejezett lehet dohányzó nőkben, akiknek a koleszterin szintje is magas, illetve azokban a férfiakban, akikben a hiperhomociszteinémia alacsony vitamin szintekkel társul (12). Ugyanakkor az is egyértelműen bizonyítottan tekinthető, hogy a hiperhomociszteinémia veno-okkluzív megbetegedésekre is hajlamosít. A keringés vénás oldalán a hiperhomociszteinémia elsősorban akkor indukálhat trombózist, ha egyéb genetikai hajlamosító tényező is társul hozzá (pl. FV-Leiden-mutáció).

A homocisztein-indukálta trombózis mechanizmusa: normohomociszteinémia esetén az endothel felületen a homociszteint a nitrogénoxid (NO) folyamatosan semlegesíti, S-nitroso-homociszteint képezve belőle, amely vazodilatátor tulajdonságú. Excesszív homocisztein túlkínálata esetén az endothel felületen ciklikus tioészter homocisztein-tiolakton keletkezik, amely LDL-lel képez komplexet, s ezt a makrofágok fagocitálják, és ezek bekerülnek a korai ateroszklerotikus plakk foamsejtjeibe, elősegítve ezzel a plakk-képződést. A homocisztein képes a simaizomsejtek proliferációjának direkt stimulálására is. A homocisztein elősegíti a trombociták lokális adhézióját, aggregációját, egyszóval képes a trombociták aktivációjának elindítására is. A folyamat a vérlemezék ADP- és prosztaglandin anyagcseréjén keresztül jön létre. A homocisztein növeli a FXII és a FV aktivációt, gátolja a trombomodulin működését, gátolja a protein C aktivációt. Csökkenti az endothel felületen a heparinszulfát hatást, s ezzel gátolja az antitrombin működését, s ezzel elősegíti a trombinműködést. Végül a homocisztein a t-PA aktivitás blokkolásával károsítja a fibrinolízist. Mindezek a tényezők együttesen jól magyarázzák, hogy az emelkedett homocisztein szint hogyan képes vénás és artériás trombotikus folyamatot egyaránt elindítani (12). Normálisan a plazma homocisztein értéke 5-15 μM .

A hiperhomociszteinémia lehet:

1. enyhe (15-30 μM),
2. közepes (30-100 μM),
3. súlyos (>100 μM).

A közepesúlyos és súlyos hiperhomociszteinémia minden körülmények között kezelést érdemel. A hiperhomociszteinémia kezelése sokak szerint a homociszteinszintet azért is érdemes meghatározni, mert a hiperhomociszteinémiát nagyon egyszerűen és hatásosan lehet kezelni. A kezelés lényege vitamin szubsztitúció, az ajánlott dózisok naponta a következők: Vitamin B₆ 100 mg (5 tbl.), folsav 3 mg (1 tbl.) és Vitamin B₁₂ 400 μg .

LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK THROMBOPHILIÁBAN

A thrombophilia laboratóriumi vizsgálata drága és időigényes módszerek tömegéből áll. A vizsgálatokat ezért megfontoltan és kellő alaposítással kell indikálni. Az anamnézisből a fiatal életkor (<50 év), az ismétlődő tromboembólia, a családi halmozódás, s esetleg az atípusos helyen jelentkező trombózis (hasüregi szervek vénái, agyi sinusok) hívhatják fel a figyelmet familiáris thrombophiliára (7. táblázat).

Amennyiben a beteg anamnézise alapján familiáris thrombophilia erős gyanúja merül fel, az alábbi vizsgálatok végzését tartjuk indokoltnak:

1. APC-rezisztencia,
2. FV-Leiden mutáció,
3. FII-G20210A mutáció,
4. plazma homociszteinszint,
5. antifoszfolipid antitestek (lupus antikoaguláns és antikardiolipin antitest vizsgálata),
6. antitrombin (funkcionális assay),
7. protein C és protein S (funkcionális assay) (8. táblázat).

A felsorolt vizsgálatok eredményeinek terápiás konzekvenciájuk van. Ugyanakkor nincs jelenleg terápiás következménye és ezért a szűrővizsgálatok szempontjából felesleges az alábbi

7. TÁBLÁZAT: SZEMPONTOK A LABORATÓRIUMI SZÜRŐVIZSGÁLATOKHOZ FAMILIÁRIS THROMBOPHILIÁBAN. AZ ALÁBBI KLINIKAI ADATOK MEGLÉTE ESETÉN A DIAGNÓZIS VALÓSZÍNŰ, HIÁNYUK ESETÉN A DIAGNÓZIS NEM VALÓSZÍNŰ

FIATAL KOR (<50 év)

ISMÉTLŐDŐ VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA
HALMOZOTT CSALÁDI ELŐFORDULÁS
ATÍPUSOS LOKALIZÁCIÓJÚ TROMBÓZIS

8. TÁBLÁZAT: LABORATÓRIUMI SZŰRŐVIZSGÁLATOK THROMBOPHILIÁBAN (BAUER, K. 2001)

- APC-REZISZTENCIA
- FV-LEIDEN MUTÁCIÓ
- PROTROMBIN G20210A MUTÁCIÓ
- PLAZMA HOMOCISTEINSZINT
- ANTIFOSZFOLIPID ANTITESTEK (LA ÉS ACA)
- ANTITROMBIN (FUNKCIONÁLIS ASSAY)
- PROTEIN C (FUNKCIONÁLIS ASSAY)
- PROTEIN S (FUNKCIONÁLIS ASSAY)

tesztet végezése, mint: az 5-MTHFR molekuláris genetikai vizsgálata, Lpa mérése, plazminogén vizsgálata. Jelenleg még nincs terápiás konzekvenciája, de mégis gyakran kérjük a FVIII mennyiségi vizsgálatát.

A FAMILIÁRIS THROMBOPHILIA KLINIKAI VONATKOZÁSAI

A beteg anamnéziséből a fiatal korban (<50 év) bekövetkező vénás tromboembólia, a családi halmozódás, a recidiváló vénás trombózisok említhetők. A hemosztázis enyhe provokációjára (kontraceptív szerek használata, terhesség, hosszabb utazás) vénás trombózis alakulhat ki. Antitrombin deficitben észlelhetjük a heparinrezisztencia jelenségét (napi 40.000 E frakcionálatlan heparin alkalmazása esetén sem észlelnék megfelelő APTI megnyúlást). Protein-C vagy protein-S deficitben jöhet létre a súlyos klinikai képpel járó kumarinnekrozis, különösen akkor, ha a kívánatosnál nagyobb dózissal indítják a kumarin terápiát. Homozigóta protein C és protein S deficit okozza a neonatalis purpura fulminanst. Jellemző lehet még familiáris thrombophiliára a trombózisok szokatlan lokalizációja (agyi sinusok trombózisa, viscerális trombózisok). Végül soha ne felejtjük el, hogy thrombophilia állhat a habituális abortus hátterében akkor is, ha a fiatal nőbetegnek trombózisa sosem volt. A familiáris thrombophilia klinikai manifestációit a 9. táblázatban foglaltuk össze.

TROMBÓZIS PROFILAXIS ASZIMPTOMATIKUS HORDOZÓKBAN

Joggal vethető fel, hogy mi történjen azokkal a fiatal betegekkel, akikről

tudjuk, hogy thrombophilia génhordozói, de manifest trombózisuk még sosem volt. Kearon vizsgálataiból tudjuk, hogy az antitrombin-, protein-C és protein-S deficit esetén a trombózis várható gyakorisága 3,0%/év, míg FV-Leiden- vagy FII G20210A mutációk heterozigóta formáiban 0,3%/év. Ezek az arányok nem indokolnak tartós orális antikoaguláns terápiát primer profilaxisként (13).

HORMONTERÁPIA ASZIMPTOMATIKUS THROMBOPHILIÁS NŐKBEN

Az első komoly gond a fiatal aszimptomatikus thrombophiliás nőbetegek esetében az orális kontraceptív szerek alkalmazásának kérdése. Jól ismert, hogy ezek a gyógyszerek 4-8x-os trombózisrizikó-növelő tényezők. Különösen a legkorszerűbbnek gondolt, ún. harmadik generációs kontraceptív szerek veszélyesek trombózisrizikó szempontjából. Hiába csökkentették ezekben a készítményekben az ösztrogén mennyiségét, megváltoztatták a progeszteron összetevőt is, s az új progeszteron trombogénebb, mint a második generációs szerekben alkalmazott (14). Fontos az alternatív fogamzásgátló módszerekre felhívni a figyelmet. A magunk gyakorlata a következő: a gyakori, de enyhe trombózishajlamot jelentő FV-Leiden- és FII G20210A mutáció heterozigóta állapotaiban meghatározzuk a beteg vércsoportját, és amennyiben 0-ás, nem tiltjuk valamelyik második generációs kontraceptív szer adását. Amennyiben azonban a beteg vércsoportja nem 0-ás, vagy súlyos trombózishajlamot okozó thrombophilia vált ismertté (ho-

9. TÁBLÁZAT: A FAMILIÁRIS THROMBOPHILIA KLINIKAI MANIFESTÁCIÓI

- VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA FIATAL ÉLETKORBAN (<50 ÉV)
- RECIDIVÁLÓ
- CSALÁDI HALMOZÓDÁS
- VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA ENYHE PROVOKÁCIÓRA (ORÁLIS KONTRACEPTÍV TERÁPIA, TERHESÉG, HOSSZABB UTAZÁS, MŰTÉT)
- SZOKATLAN LOKALIZÁCIÓJÚ TROMBÓZIS (AGYI-, INTRAABDOMINALIS)
- HEPARIN RSZISZTENCIA (AT DEFICIT)
- KUMARIN NEKRÓZIS (PC ÉS PS DEFICIT)
- NEONATALIS PURPURA FULMINANS (HOMÓZIGÓTA PC ÉS PS DEFICIT)
- ISMÉTLŐDŐ MAGZATVESZTÉS EGYÉB OK KIZÁRÁSA MELLETT

mozigóta FV-Leiden- vagy FII G20210A mutáció, AT-, PC-, PS deficit), akkor nem ajánljuk kontraceptív szer használatát.

Egészen más a helyzet a postmenopausában alkalmazott ösztrogén hormonszubsztitúció eseteiben. Ekkor nemcsak az emlőrák kockázata nő meg, hanem a trombózishajlamé is, kb. 2-3x-osra. S miután ezeknek a nőbetegeknek az érrendszere kb. 30 évvel idősebb, mint a kontraceptív szert szedőké, egyértelműen tiltjuk ismert thrombophiliások részére az ösztrogén hormonszubsztitúció alkalmazását.

Csak a teljesség kedvéért megemlítjük, hogy az emlőrákban alkalmazott tamoxifen, raloxifen terápia kb. 4x-es trombózisrizikó-növelő tényező. Ezért is fontos lehet a tromboembólia profilaxis emlőrákos betegekben.

A terhesség és a thrombophilia kérdéseit korábbi közleményeinkben részleteztük (15, 16).

Thrombophiliás nők speciális vénás tromboembólia rizikóját a 10. táblázatban foglaltuk össze.

10. TÁBLÁZAT: A VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA-RIZIKÓ SPECIÁLIS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

	Thrombophilia esetén	FV-Leiden heterozigóta
1. Orális kontraceptív hormonkezelés		
➤ MÁSODIK GENERÁCIÓS SZER	4X-ES RIZIKÓ	20-35X-ÖS RIZIKÓ
➤ HARMADIK GENERÁCIÓS SZER	8X-OS RIZIKÓ	50X-ES RIZIKÓ
2. Hormon szubsztitúciós kezelés	2-3X-OS RIZIKÓ	15-20X-OS RIZIKÓ
3. Hormonterápia emlőrákban		
➤ TAMOXIFEN, RALOXIFEN	4X-ES RIZIKÓ	
4. Terhesség	6X-OS RIZIKÓ	

ELSŐ VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁT KÖVETŐ ORÁLIS ANTIKOAGULÁNS TERÁPIA IDŐTARTAMA

Familiális thrombophilia nélkül az első vénás tromboembóliát követő antikoaguláns kezelés időtartama általában 3-6 hónap (disztális trombózis esetében 3 hónap, proximálisabban elhelyezkedő trombózis esetében 6 hónap).

Egészen más a helyzet ismert thrombophilia esetén. A legenyhébb esetekben is legalább 6 hónapig folytatjuk a kezelést (heterozigóta FV-Leiden- vagy FII-G20210A mutációk). Fokozott vérzésveszély esetén is legfeljebb 6 hónapig alkalmazzuk a kumarin kezelést. Legalább 12-24 hónapig folytatjuk az orális antikoaguláns terápiát PC vagy PS deficit esetén, vénás insuficienciában, tartósan immobilis állapotban, kezelést igénylő malignus alapbetegség esetén. Végül a thrombophiliás beteg élete végéig („life-long”) alkalmazunk kumarint az alábbi állapotokban:

- egy ismert génhiba ismétlődő trombózissal (legalább 2 vénás tromboembólia);
- egyszeri mélyvénás trombózis, de kétféle génhiba esetei (kombinált defektus);
- életet veszélyeztető tromboembólia esetén (masszív pulmonalis embólia, cerebrális vagy visceralis vénás trombózis esetei);

- antitrombin deficit vagy homozigóta FV-Leiden-/FII-G20210A mutáció és egyszeri vénás trombózis esetén;
- végül minden olyan tromboembólia után, amelynek hátterében antifoszfolipid szindróma igazolódott.

Kombinált defektusról csak akkor beszélünk, ha a **8. táblázatban** szereplő szűrővizsgálatok eredményei közül kettő vagy több pozitív. Az orális antikoaguláns terápia időtartamára vonatkozó elveinket a **11. táblázatban** foglaltuk össze.

KÖVETKEZTETÉSEK

A familiális thrombophiliára vonatkozó legfontosabb megállapításokat az alábbiakban tudjuk összefoglalni.

- Randomizált klinikai tanulmányok eredményei még nem állnak rendelkezésre.
- A beteg és családjának anamnézise nagyon fontos.
- Hazai körülményeink között a laboratóriumi diagnosztikai lehetőségek szélesítése indokolt.
- Primer antikoaguláns profilaxis nem szükséges (carriereket nem kell kezelni).
- Vénás tromboembóliát követően tartós antikoagulálás indokolt (a gyakori, kis rizikójú esetekben a kevésbé intenzív kezelés is elegendő, az INR legyen 1,6-2,5 közötti).

11. TÁBLÁZAT: AZ ORÁLIS ANTIKOAGULÁNS TERÁPIA IDŐTARTAMA THROMBOPHILIÁSBAN VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁT KÖVETŐEN.

1. TARTÓSAN, A BETEG ÉLETE VÉGÉIG ("LIFE-LONG")

- ISMÉTLŐDŐ TROMBÓZISOK, EGY ISMERT GÉNHIÁVAL,
- EGY VÉNÁS TROMBÓZIS, DE TÖBBSZÖRÖS GÉNHIÁ (KOMBINÁLT DEFEKTUS),
- ÉLETET VESZÉLYEZTETŐ TROMBOEMBÓLIA: MASSZÍV PULMONALIS EMBOLIA, CEREBRALIS VÉNÁS TROMBÓZIS, VISCERALIS VÉNÁS TROMBÓZIS
- AT DEFICIT VAGY HOMOZIGÓTA FV-LEIDEN/FII-G20210 MUTÁCIÓ, EGY VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA,
- ANTIFOSZFOLIPID ANTITEST SZINDRÓMA

2. 12-24 HÓNAPON ÁT

- PC VAGY PS DEFICIT EGY VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁVAL,
- TARTÓSAN IMMOBILIS ÁLLAPOT,
- KEZELÉST IGÉNYLŐ MALIGNUS ALAPBEÜTEGSÉG,
- VÉNÁS INSUFFICIENCIA

3. 6 HÓNAPON ÁT

- FV-LEIDEN- VAGY FII-G20210A HETEROZIGÓTA ÁLLAPOT ELSŐ TROMBÓZIS UTÁN,
- FOKOZOTT VÉRZÉSVESZÉLY

4. 3 HÓNAPON ÁT

- ELSŐ TROMBÓZIS, THROMBOPHILIA NEM IGAZOLÓDOTT

- Thrombophiliás terheseknek a terhesség teljes időszakában és szülést követően 4-6 hétig LMWH profilaxist ajánlunk.

IRODALOM

1. Zwicker J, Bauer KA. Thrombophilia. In: Kitchens, Alving, Kessler, editors. Consultative Hemostasis and Thrombosis. W. B. Saunders Company; 2002. p. 181-196.
2. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest 1981; 68: 1370-1373.
3. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. N Engl J Med 1984; 311: 1525-1528.
4. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 1004-8.
5. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64-67.
6. Port SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996; 88: 3698-3703.
7. Boda, Rák, Udvardy. Klinikai hemostazeológia. 2. javított, bővített kiadás. Budapest: Springer Kiadó; 2000.
8. Nagy Á, Meleg B, Losonczy H. A familiális thrombophilia leggyakoribb okának, a Leiden mutációjának (faktorV. Q506) vizsgálata 116 thrombotikus betegben. Orv Hetil 1997; 138: 2797-2800.
9. Balogh I, Póka R, Pfliegler G, et al. High prevalence of Factor V Leiden mutation and 20210A prothrombin variant in Hungary. Thromb Haemost 1999; 81: 660-661.
10. Sas G, Blaskó G, Bánhegyi D, et al. Abnormal antithrombin III (antithrombin III „Budapest”) as a cause of familial thrombophilia. Thromb Haemost 1974; 32: 105-15.
11. Alving BM. The antiphospholipid syndrome: clinical presentation, diagnosis, and patient management. In: Kitchens, Alving, Kessler, editors. Consultative Hemostasis and Thrombosis. Saunders; 2002. p. 269-278.
12. Guba SC, Fonseca V, Fink LM. Hyperhomocysteinaemia and thrombosis. Sem Thromb Hemost 1999; 25: 291-309.
13. Keraan C, Crowther M, Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. Ann Rev Med 2000; 51: 169-185.
14. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 344: 1527-1535.
15. Boda Z, László P, Pfliegler Gy, et al. Thrombophilia, antikoaguláns terápia és terhesség. Orv Hetil 1998; 139: 3113-3116.
16. Boda Z, Schlammadinger Á, László P, et al. Nagy dózísú kis molekulatömegű heparin-profilaxis sikere antiphospholipid szindrómás terhesekben. Orv Hetil 2003; 144 – közlés alatt.
17. Selighson U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 344: 1222-1231.
18. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. Ann Int Med 2001; 135 (5): 367-373.