

Pojavnost dejavnikov za trombofilijo pri mlajših bolnikih z vensko tromboembolijo in spremljanje v antikoagulantni ambulanti: retrogradna analiza enoletnega ambulantnega zdravljenja

The incidence of risk factors for thrombophilia in young patients with venous thromboembolism and their monitoring in the anticoagulant clinic: a retrograde analysis of one-year outpatient treatment

Irena Umek Bricman, Frosina Krstanoska

Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

Korespondenca/ Correspondence:

Irena Umek Bricman,
Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

Ključne besede:

idiopatska venska tromboembolija, trombofilija

Key words:

idiopathic venous thromboembolisms, thrombophilia

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81 supl 2: II-197-201

Prispelo: 2. apr. 2012,
Sprejeto: 23. maj 2012

Izvleček

Izhodišča: Venski tromboembolizmi (VTE) se klinično lahko kažejo kot venska tromboza in/ali pljučna embolija. Kadar ne ugotovimo sprožilnih dejavnikov, govorimo o idiopatski VTE.

Metode: Retrogradno smo zbrali podatke za bolnike, ki so utrpeli VTE v obdobju od 1. 1. 2011 do 31. 12. 2011. Bili so stari manj kot 50 let in smo jih zdravili v trombotični ambulanti oddelka za interno medicino. Vsem bolnikom smo mesec dni po končanem zdravljenju vzeli kri za preiskave za trombofilijo.

Rezultati: 47 bolnikov, mlajših od 50 let, je prejelo antikoagulantno zdravljenje zaradi VTE v tem obdobju. 21/47 (45 %) bolnikov je že zaključilo zdravljenje in napravili smo preiskave za trombofilijo. Pri 3/21 bolnikov smo ugotovili prisotnost lupusnih antikoagulantov, pri 5/21 neodzivnost na aktivirani protein C zaradi polimorfizma v genu za faktor V Leiden v heterozigotni obliki.

Zaključki: Izid preiskav za trombofilijo pri VTE večinoma ne vpliva na trajanje zdravljenja z antikoagulantnimi zdravili. Preiskave imajo pomen pri mlajših bolnikih, nenavadnem mestu nastanka VTE, pri pozitivni družinski anamnezi in ponavljajočih se VTE.

Abstract

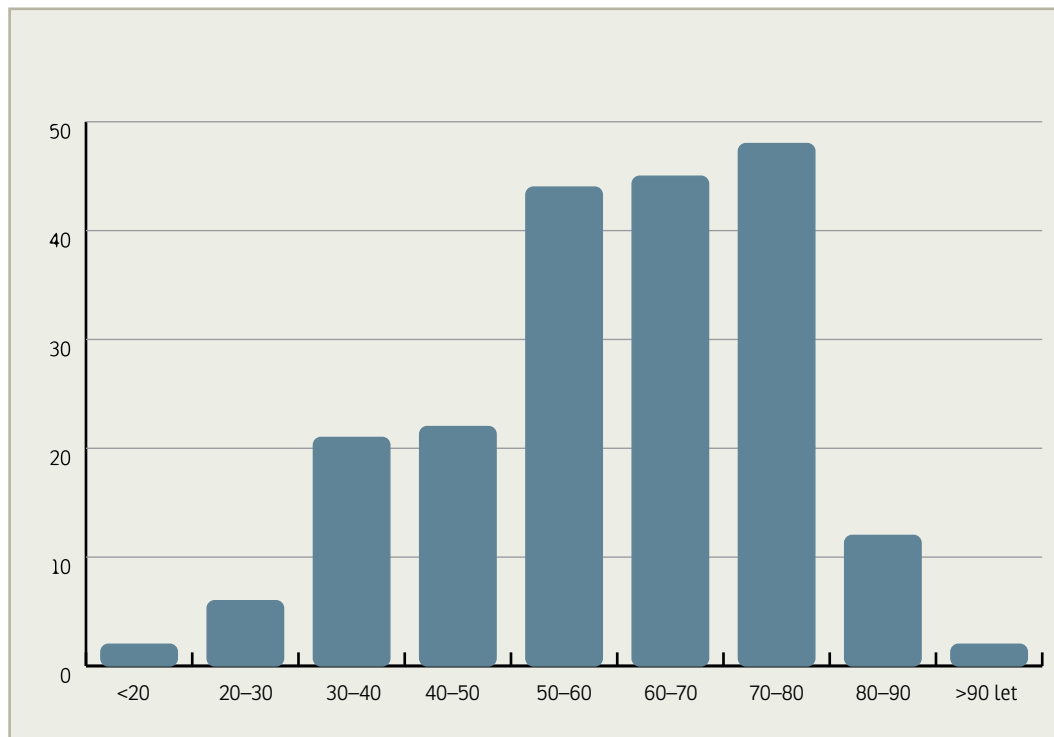
Background: Venous thromboembolisms (VTE) are presented as venous thrombosis and/or pulmonary embolisms. When there are no risk factors found VTE is idiopathic.

Methods: We analysed data from 1 January 2011 to 31 December 2011. Only patients under 50 years of age and with VTE were selected. One month after discontinuation of anticoagulant therapy they were tested for thrombophilia and we received the data.

Results: 47 patients under 50 years of age with VTE were treated in this period. 21/47 (45 %) completed the therapy and were tested for thrombophilia. 3/21 patients had lupus anticoagulants, 5/21 had active protein C resistance and were heterozygous for factor V Leiden mutation.

Conclusions: Screening for thrombophilia in patients with VTE generally does not influence the duration of anticoagulant therapy. Tests make sense in younger patients, in unusual sites of VTE, with positive family history of VTE and recurrent VTE.

Slika 1: Starostna struktura bolnikov z novo odkrito VTE v letu 2011.



Uvod

Venska trombembolija (VTE) se pojavlja v obliki venske tromboze (VT) in/ali pljučne embolije (PE). V Sloveniji VTE po oceni utrpi 3.000 oseb letno.¹

Tveganje za pojav VTE povečujejo eden ali več sprožilnih dejavnikov. Sem spadajo operacije, poškodbe, nepomičnost, pareza udov, rak, predhodna VTE, porod, nosečnost, uporaba oralne kontracepcije, nadomestno hormonsko zdravljenje, vstavljeni venski katetri, akutne in kronične internistične bolezni, debelost, prirojena ali pridobljena trombofilija.² Pri približno 80 % bolnikov lahko opredelimo sprožilni dejavnik. Kadar sprožilnega dejavnika za nastanek

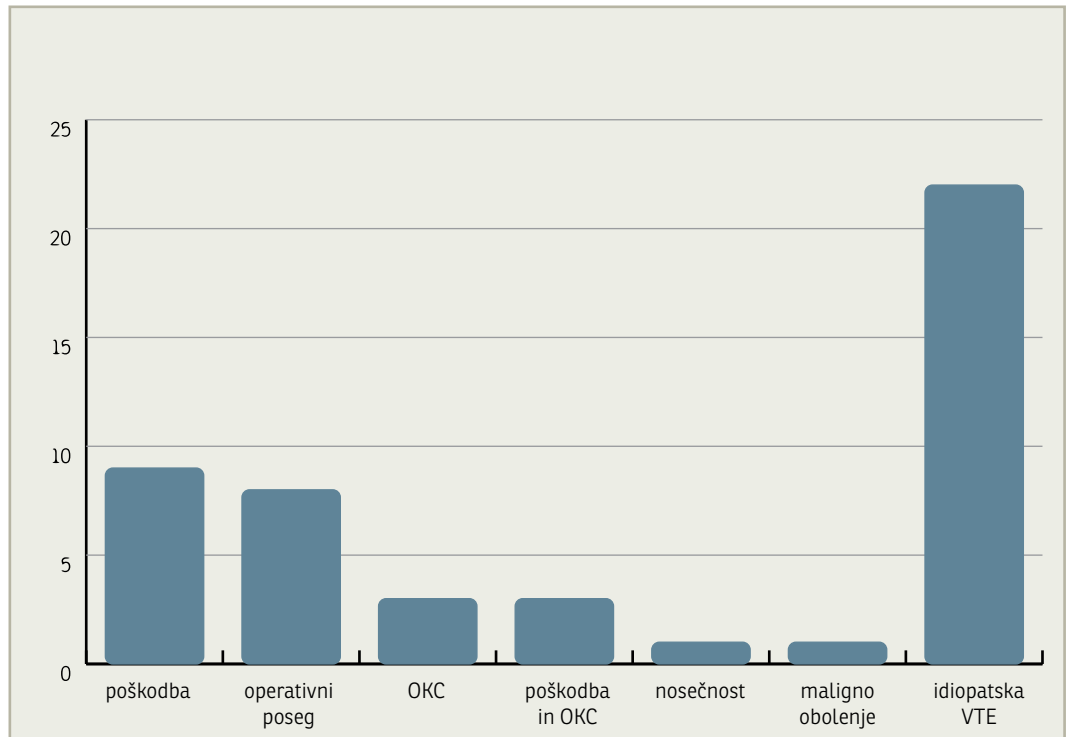
VTE ne ugotovimo, govorimo o idiopatski VTE.

Trombofilija je prirojena ali pridobljena nagnjenost k nastanku VTE. V to skupino sodijo pomanjkanje antitrombina, pomanjkanje proteina C ali S, odpornost za aktivirani protein C, ki je povzročena z mutacijo v genu za faktor V (FV Leiden), mutacija protrombina, hiperhomocisteinemija, disfibrinogenemija in pomanjkanje faktorja XII, polimorfizem v genu za faktor V, povišana aktivnost faktorja VIII in antifosfolipidni sindrom.³ Pri bolnikih s trombofilijo se pogosto pojavi VTE v zgodnji življenjski dobi, poleg tega so bolniki nagnjeni k ponavljanju VTE.

Tabela 1: Prikaz bolnikov s pozitivnim izvidom testiranja za trombofilijo.

Bolnik	starost (let)	spol	sprožilni dejavnik	mesto VT	lupusni antikoagulanti	FV Leiden heterozigot	prva/recidiv
RM	19	ž	OKC	visoka	+ (šibka prisotnost)	+	p
NB	35	ž	poškodba	golenska	+ (šibka prisotnost)	+	p
HC	46	m	operacija	golenska	-	+	p
EN	48	ž	idiopatska	povr. flebitis	-	+	r
HJ	49	ž	idiopatska	golenska	+	-	r
ŠN	40	ž	operacija	golenska	-	+	p

Slika 2: Sprožilni dejavniki za nastanek VTE.



Pri vseh bolnikih, starih pod 50 let, ki so utrpeli idiopatsko VTE, po slovenskih smernicah za zdravljenje VTE opravimo testiranje za trombofilijo po ukinitvi antikoagulantnega zdravljenja. Ker je povečano tveganje za ponovitev VTE, se odločimo za dolgotrajno antikoagulantno zdravljenje v primeru antifosfolipidnega sindroma. Pri bolnikih s pomanjkanjem antitrombina, proteina C in S, homozigotne oblika polimorfizma v genu za faktor V in v genu za protrombin ter pri kombinaciji dveh ali več oblik trombofilije pretehtamo tveganje za krvavitev in tveganje za ponovitev VTE in se odločimo individualno o nadaljšanju zdravljenja.⁴

Bolniki in metode dela

Zbrali smo podatke za bolnike, ki so utrpeli VTE v obdobju od 1. 1. 2011 do 31. 12. 2011. Bili so stari manj kot 50 let in so se zdravili v trombotični ambulanti oddelka za interno medicino Splošne bolnišnice Slovenj Gradec. Vsem bolnikom, ne glede na dodatne sprožilne dejavnike za VTE, smo mesec dni po končanem antikoagulantnem zdravljenju vzeli kri za preiskave za trombofilijo: za neodzivnost na aktivirani protein C, aktivnost proteina C in S, antitrombin, mutacijo v genu za protrombin, faktor V

Leiden ter lupusne antikoagulate. Preiskave so opravili v Laboratoriju za hemostazo in aterotrombozo KO za žilne bolezni UKC Ljubljana. Preiskave za antikardiolipinska protitelesa ter protitelesa proti beta2-glikoproteinu pa smo napravili pri idiopatski VTE in VTE na neobičajnem mestu. Vzorec krvi smo poslali v Laboratorij za imunologijo revmatizma KO za revmatologijo UKC Ljubljana.

Rezultati

Od januarja do decembra 2011 smo skupno začeli antikoagulantno zdravljenje zaradi VTE 202 bolnikom, od tega jih je 47 (23 %) bilo mlajših od 50 let. Slika 1 kaže obolevnost za VTE po posameznih starostnih obdobjih.

Ugotovili smo, da je utrpelo VTE 26 (55 %) žensk in 21 (45 %) moških mlajših od 50 let.

Ob ugotovitvi VTE smo opredelili sprožilne dejavnike. Po poškodbi je nastopila VTE pri 9 bolnikih (19 %), po operaciji pri 8 bolnikih (17 %), zaradi oralnih kontraceptivov (OKC) pri 3 bolnicah (6 %), OKC ob sočasni poškodbi pri 3 bolnicah (6 %), ena bolnica je bila noseča mesec dni (2 %), pri enem je bil znan napredovali malignom čre-

vesja (2 %), pri 22 (47 %) pa nismo ugotavljali sprožilnega dejavnika. Slika 2 kaže ugotovljene sprožilne dejavnike za VTE.

Glede na mesto nastanka VTE smo ugotovili golensko VT pri 22 bolnikih (47 %), v področju vene poplitee ali višje pri 10 bolnikih (21 %), povrhnji tromboflebitis pri 9 bolnikih (19 %), ena bolnica je imela VT na neobičajnem mestu – trombozo venskih sinusov (2 %), pljučno embolijo pa smo ugotovili pri 5 bolnikih (10 %).

11/47 (23 %) je utrpelo recidivno VTE: od tega 7 bolnikov pred tem eno, 4 bolniki pa 2 VTE.

Bolnike smo zdravili skladno s priporočili za zdravljenje VTE.

Od 1. 1. 2011 do 31. 12. 2011 je od vseh 47 zdravljenih bolnikov 32 že zaključilo zdravljenje VTE, 15 pa ne. Vzorec krvi za preiskave za trombofilijo smo vzeli 21 bolnikom, 6 se jih ni javilo, bolnik z maligno boleznijo je med zdravljenjem umrl zaradi raka. 4 bolniki bodo oddali kri v marcu 2012, ko bodo mesec dni brez antikoagulantnih zdravil. Podatki o pozitivnih izvidih preiskav bolnikov so prestavljeni v Tabeli 1.

Razpravljanje

Pri bolnikih, starih manj kot 50 let, ki smo jih že preiskali za trombofilijo, smo ugotovili pozitiven izvid pri 6 bolnikih (28 %) od vseh 21 testiranih. Po podatkih iz literature ugotovimo prirojeno trombofilijo pri 24 do 37 % vseh bolnikov z VTE.⁵ Ugotovili smo prisotnost lupusnih antikoagulantov in neodzivnost na aktivirani protein C, ki je posledica mutacije v genu za faktor V Leiden v heterozigotni obliki. Dve bolnici sta imeli kombinacijo dveh oblik trombofilije.

Dve bolnici s trombofilijo sta utrpeli recidivno VTE, pri ostalih pa se je VTE pojavila prvič. Med ostalimi bolniki jih je devet utrpelo recidivno VTE, vendar trombofilije nismo dokazali niti prvič, niti ob ponovni VTE.

Prevalenca za heterozigotno obliko FV Leiden je med 5 % in 8 %.⁶ Samo 1 % vseh ugotovljenih mutacij FV Leiden je homozigotnih. Pogostnost nastanka VTE pri bolnikih s heterozigotno mutacijo za FV Leiden je v primerjavi z ostalimi oblikami trom-

bofilije najmanj pogosta.⁷ Povečana pojavnost VTE pa je v primeru kombinacije več oblik trombofilije.⁸ Prav tako se tveganje za VTE poveča ob prisotnosti faktorja V Leiden in drugih sprožilnih dejavnikov (OKC, hormonsko nadomestno zdravljenje, nosečnost).⁹ Za ponovno VTE heterozigotna oblika FV Leiden ne predstavlja večjega tveganja.¹⁰

Pri bolnikih z idiopatsko VTE ter pri VTE na neobičajnem mestu opravimo še preiskave za lupusne antikoagulate, anti-kardiolipinska protitelesa in anti- β_2 GPI. Preiskavo ponovimo po 12 tednih v primeru povišanih vrednosti. Takrat pregledamo tudi diagnostična merila za antifosfolipidni sindrom. Te bolnike pa zaradi velikega tveganja za ponovitev VTE zdravimo z varfarinom doživljenjsko.¹¹ Pri naših dveh bolnicah imamo samo prvi izvid lupusnih antikoagulantov, čakamo še ponovitev po 12 tednih.

Zaključek

Pri bolnikih z VTE moramo z anamnezo in preiskavami opredeliti sprožilni dejavnik za nastanek VTE. Ugotoviti moramo stanja s povečanim tveganjem za nastanek in ponovitev VTE. Preiskave za trombofilijo imajo pomen pri mlajših bolnikih, pri pojavu VTE na neobičajnem mestu, pri pozitivni družinski anamnezi in ponavljajočih se VTE, pri bolnicah, pri katerih je VTE povezana z jemanjem OKC ali nosečnostjo. Izidi preiskav in ugotovitev dejavnikov za trombofilijo pa večinoma ne vplivajo na trajanje zdravljenja z antikoagulantnimi zdravili. Stanja, ki zahtevajo podaljšano zdravljenje, so redka.

Literatura

1. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined population. *J Intern Med* 1992; 232: 155–60.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thrombembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S–453S.
3. Bertina RM. Molecular risk for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 601–9.
4. Vižintin Cuderman T. Venski trombembolizmi. In: Mavri A, Vene N, eds. Smernice za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja. 2. izdaja. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni 2009. p. 27–36.
5. Makris M, Rosendaal FR, Prestor FE. Familial Thrombophilia: genetic risk factors and management. *J Intern Med Suppl* 1997; 740: 9–15.
6. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133–4.
7. Lensen RP, Rosendaal FR, Koster T et al. Apparent different thrombotic tendency in patients with factor V Leiden and protein C deficiency due to selection of patients. *Blood* 1996; 88: 4205–8.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J et al. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thrombembolism. *Circulation* 1997; 95: 1777–82.
9. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptives users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453–7.
10. Lijfering WM, Christiansen SC, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Contribution of high factor VIII, IX, and XI to the risk of recurrent venous thrombosis in factor V Leiden carriers. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1944–6.
11. Štalc M. Antifosfolipidni sindrom. In: Mavri A, Vene N eds. Smernice za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja. 2. izdaja. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni 2009. p. 37–42.