

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pregledni članak

Review article

UDK 616.155.2-056.7

TROMBOFILIJ I TROMBOZA*THROMBOPHILIA AND THROMBOSIS***Duška OBRADOVIĆ**

Sažetak - Trombofilija u najširem smislu obuhvata sva nasledna i stečena klinička stanja povišene sklonosti ka nastanku tromboze. Rezultati brojnih ispitivanja su dokazali povezanost urođenih deficita prirodnih inhibitora koagulacije i tromboze. To su pre svega deficit AT III, proteina C (PC) i proteina S (PS). Dahlback i saradnici su 1993. godine otkrićem rezistencije na protein C pokrenuli niz istraživanja mutacije gena za određene faktore koagulacije. To je rezultiralo otkrićem Leiden mutacije (mutacija gena za faktor V), protrombina 20210G-A i drugih naslednih poremećaja. Trombofilija može biti primarna i sekundarna, a primarna trombofilija se deli na urođenu i stečenu. Termin urođena trombofilija podrazumeva prisustvo urođenih poremećaja hemostaznog sistema koji rezultiraju trombozom odnosno to je genetski determinisana tendencija za nastanak tromboze. Prema etiopatogenetskim mehanizmima trombofilija može biti primarna i sekundarna. Primarna trombofilija može biti urođena i stečena. Primarna trombofilija je uzrokovana kvantitativnim ili kvalitativnim poremećajima specifičnih faktora koagulacije što direktno dovodi do pretromboznog stanja. Sekundarna trombofilija predstavlja veliku grupu kliničkih poremećaja koji su udruženi sa povećanim rizikom za nastanak tromboze.

Ključne reči: Tromboza; Trombofilija + klasifikacija + dijagnoza + terapija; Hematološke bolesti

Uvod

Hemostazni sistem ima nekoliko uloga: zaustavljanje krvarenja iz povrednog krvnog suda (hemostaza), sprečavanje zaživotnog nastanka tromba i održavanje cirkulišuće krvi u vaskularnom basenu [1]. U fiziološkim uslovima se ove uloge hemostaznog sistema ostvaruju zahvaljujući ravnoteži između nekoliko činilaca: trombocita, koagulationog sistema, stimulacijskih i inhibitornih činilaca hemostaznog sistema, fibrinoliznog sistema i krvnih sudova (metaboličkih funkcija endotelne ćelije). Poremećaji ove ravnoteže mogu ići u pravcu krvarenja ili tromboze (kao ekstremni poremećaji), dok umereni poremećaji hemostaznog sistema u stimulacijskom pravcu dovode do trombofilije [2]. Najvažniji prirodni inhibitori hemostaznog sistema su: AT III, protein C, protein S, inhibitor tkivnog faktora (TFPI-tissue factor pathway inhibitor) uz druge, manje značajne inhibitore [3]. U regulaciji hemostaznog sistema značajnu ulogu ima i fibrinolizni sistem, koji razgradnjom fibrina sprečava nastanak tromba ili uklanjanje već stvoreni tromb. Svoju funkciju ovaj sistem ostvaruje zahvaljujući međusobnom delovanju aktivatora, inhibitora fibrinoliznog sistema, kao i proenzima i enzima [4].

Trombofilija, pretrombozno stanje i tromboza

Između stimulacijskih i inhibitornih činilaca hemostaznog sistema postoji stalna ravnoteža.

U okviru ove dinamičke ravnoteže inhibicijski činioci imaju umerenu prevagu. Poremećaji ove ravnoteže mogu ići u pravcu krvarenja ili tromboze kao ekstremni poremećaji, dok umereni poremećaji hemostaznog sistema u stimulacijskom pravcu dovode do trombofilije [4]. U momentu kada stimulacijski činioci hemostaznog sistema dostignu određen nivo,

započinje aktivacija komponenti hemostaznog sistema. Tako nastaje pretrombozno stanje, tj. stanje stimulisnosti hemostaznog sistema sa tolerantnim intenzitetom aktivacije. Kada nivo aktivacije premaši kapacitete inhibitornih činilaca, stvara se tromb i pretrombozno stanje prelazi u trombozu [4] (Tabela 1).

Tabela 1. Odnos između trombofilije, pretromboze i tromboze.
Table 1. The relationship between thrombophilia, prethrombosis and thrombosis

	Trombofilija <i>Thrombophilia</i>	Pretromboza <i>Prethrombosis</i>	Tromboza <i>Thrombosis</i>
Stimulacija hemostaznog sistema <i>Stimulation of the hemostatic system</i>	+	++	+++
Inhibicija hemostaznog sistema <i>Inhibition of the hemostatic system</i>	-	-	+
Kliničke manifestacije <i>Clinical manifestations</i>	/	/	DVT/PE*

*DVT/PE-duboka venska tromboza/plućna embolija

DVT PE- deep venous thrombosis/pulmonary embolism

Podela trombofilije

Prema etiopatogenetskim mehanizmima trombofilija može biti primarna i sekundarna. Primarna trombofilija je uzrokovana kvantitativnim ili kvalitativnim poremećajima specifičnih faktora koagulacije, što direktno dovodi do pretromboznog stanja [5]. Sekundarna trombofilija predstavlja veliku grupu kliničkih poremećaja koji su udruženi sa povećanim rizikom za nastanak tromboze [5]. Primarna trombofilija može biti urođena i stečena. Urođena trombofilija podrazumeva urođene mutacije jednog ili više antitromboznih činilaca, što dovodi do njihovog kvantitativnog ili kvalitativnog deficita. Ona se definiše kao genetski determinisana tendencija za nastanak tromboze [6,7]. Najčešći uzroci urođene

trombofilije su urođeni deficiti prirodnih inhibitora koagulacije i poremećaji fibrinoliznog sistema (Tabela 2).

Tabela 2. Uzroci urođene trombofilije

Table 2. Causes of inherited thrombophilia

Rezistencija na aktivisani protein C	Nedostatak plazminogena
Mutacija protrombina 20210A	Displazminogenemija
Nedostatak antitrombina III (AT III)	Nedostatak aktivatora plazminogena (AP)
Nedostatak proteina C	Nedovoljno oslobađanje AP
Nedostatak proteina S	Višak inhibitora aktivatora plazminogena
Nedostatak heparinskog kofaktora II	Disfibrinogenemija
Nedostatak XII činioca koagulacije	Hiperhomocisteinemija
Poremećaj trombomodulina	Visok nivo faktora VIII (više od 150%)

Antitrombin III (AT III) je najznačajniji prirodni inhibitor koagulacije. AT III je glikoprotein, koji se sintetisuje u jetri, molekulske težine 58 200 daltona. Egeberg je 1965. godine prvi put opisao deficit AT III u jednoj norveškoj porodici [8]. Učestalost urođenog deficita AT III u opštoj populaciji kreće se od 1:2 000 do 1:5 000 [9]. Deficit AT III klinički se manifestuje trombozom dubokih vena donjih ekstremiteta (ilijskih vena, femoralnih vena), a druga, reda lokalizacija je tromboza vena male karlice, vene kave inferior, mezenterijalnih vena, hepatičnih vena i vene porte. Deficit AT III se nasleđuje autosomno dominantno [10]. Dijagnoza se postavlja laboratorijskim ispitivanjem pri čemu ispitanik ne bi trebalo da bude na heparinskoj terapiji. Razna patološka stanja mogu sniziti vrednosti AT III u plazmi. Akutna tromboza kvantitativno snižava vrednosti AT III, kao i diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) [10]. Deficit AT III se javlja i kod ciroze jetre zbog poremećene sinteze u jetri, kod nefrotskog sindroma zbog pojačanog izlučivanja iz organizma u sklopu proteinurije, zatim u toku uzimanja oralnih kontraceptiva (OK), primanja estrogena u terapijske svrhe [10].

U regulaciji hemostaze učestvuju mnogobrojni sistemi. Najvažniji sistem sa antikoagulantnim i fibrinoliznim potencijalom je protein C sistem [5]. Ovaj sistem se sastoji iz nekoliko proteina, a najvažniji su protein C, protein S i trombomodulin. Protein C je vitamin K zavisni protein koji se sintetisuje u jetri, Leidigovim ćelijama testisa i epididimusu. Protein C je 1976. godine otkrio Stenflo [11]. Griffin i saradnici [12] su prvi put opisali urođeni deficit proteina C 1981. godine u jednoj porodici čiji su članovi imali vrednost antigena proteina C oko 50% od normalnih vrednosti i koji su imali rekurentne tromboze. Deficit proteina C se nasleđuje autosomno dominantno, dok je autosomno recesivni način nasleđivanja udružen sa teškom formom ovog oboljenja poznatog pod imenom purpura fulminans [13].

Deficit proteina C klinički se manifestuje kao tromboza dubokih vena donjih ekstremiteta, ili femoralnih vena i rede mezenterijalnih vena. Plućnu tromboemboliju ima 40% ovih pacijenata [14]. Po-

seban oblik urođenog deficita proteina C je varfarin-indukovana nekroza kože, koja je udružena sa heterozigotnom deficijencijom proteina C [15]. Ovaj sindrom se javlja obično prvih dana oralne AK terapije varfarinom. Javljaju se promene na koži ekstremiteta, dojki i drugih delova tela u vidu makule, što bioptički odgovara nataloženom trombinu u krvnim sudovima kože sa intersticijskim krvarenjem. Dijagnoza proteina C deficita se postavlja laboratorijskim ispitivanjima. Normalan nivo proteina C u plazmi odraslih je 70-130%, a kod novorođenčadi 20-40% [16]. Postavljanje dijagnoze deficita proteina C može biti otežano prisustvom drugih kliničkih stanja koja sekundarno snižavaju nivo proteina C u krvi, kao što su oboljenja jetre, deficit vitamina K, akutni respiratorni distress sindrom, DIK i dr. [17]. Neki lekovi kao vitamin K antagonisti, L-asparaginaza snižavaju nivo proteina C. Nefrotski sindrom, za razliku od AT III nije povezan sa sniženjem vrednosti proteina C [17].

Protein S je glikoprotein, vitamin K zavisni čini-lac koji se sintetisuje u jetri, megakariocitima, endotelijalnim ćelijama i Leidigovim ćelijama testisa. On je neenzimski kofaktor proteina C [18]. U plazmi se nalazi kao slobodni protein S (35%) i kao kompleks proteina S i C4b-binding (vezujućeg) proteina (65%). Slobodni protein S aktivira protein C [18]. Di Scipio i Davie [19] su prvi izolovali protein S 1979. godine. Prava incidencija deficijencije proteina S još nije poznata. Postoje podaci da je 1:33.000 i čini oko 8-10% uzroka svih urođenih tromboza [20]. Deficit proteina S se nasleđuje autosomno dominantno. Autosomno recesivni način nasleđivanja dovodi do teže forme ovog oboljenja, koji se kod dece manifestuje kao purpura fulminans [21]. Kod deficita proteina S nivo aktivnosti je 20-60% u odnosu na referentne vrednosti koje iznose od 65-135%. U kliničkoj slici dominiraju duboke venske tromboze, superficijalni tromboflebitis i plućne embolije. Stečeni deficit proteina S je prisutan u toku trudnoće, u toku uzimanja oralnih kontraceptiva, u DIK-u, u fazi akutne tromboze. Nivo PS je snižen i kod HIV infekcije [22]. Umereno sniženje proteina S se verifikuje kod oboljenja jetre i kod bolesnika sa antifosfolipidnim sindromom. Dijagnoza deficita proteina S se postavlja laboratorijskim testovima. Kod osoba sa deficitom proteina S u kliničkoj slici dominiraju venske tromboze, te je indikovana primena heparina, a zatim prevođenje na oralnu AK terapiju [22].

Otkriće rezistencije na aktivisani protein C (APC-R) ogroman je doprinos razjašnjenju uzroka urođene trombofilije, s obzirom da se time objašnjava oko 20% urođenih trombofilija [23,24] (Tabela 3). APC-R je prvi put opisana 1990. godine kod pacijenata sa venskom trombozom kada je postavljena hipoteza da kod tih osoba postoje antitela koja deluju na aktivisani protein C [23]. Godine 1994. identifikovan je izmenjen faktor V u plazmi osoba koje su, u stvari, imale APC-R [24]. To je genetski poremećaj na genu za faktor V, koji podrazumeva tačkastu mutaciju G (gvanina) u A

Tabela 3. Prevalencija deficita faktora hemostaznog sistema u urođenoj trombofiliji**Table 3.** Prevalence of the deficiency of hemostatic factors in inherited thrombophilia

Uzrok Cause	%	Uzrok Cause	%
AT III/AT III	1	Heparin kofaktor II <i>Heparin cofactor II</i>	0,2
Protein C/Protein C	8	t-PA i/ili PAI poremećaji <i>t-PA and/or PAI disorders</i>	1
Protein S/Protein S	10	Antifosfolipidni sindrom <i>Antiphospholipid syndrome</i>	2,2
Plazminogen/Plasminogen	0,7	APC rezistencija/APC resistance	17
Disfibrinogenemija/Disfibrinogenia	0,5	Nepoznat uzrok Cause unknown	60

t-PA - aktivator tkivnog plazminogena/PAI-Inhibitor aktivatora plazminogena

t-PA - tissue plasminogen activator/PAI-Plasminogen activator inhibitor

APC - rezistencija na aktivisani protein/APC-Activated protein C resistance

(adenozin) na nukleotidu 1691. ovog gena, što dovodi do zamene Arg (arginina) 506 glutaminom. Zato je faktor FV Leiden parcijalno rezistentan na APC. Ova mutacija je dokazana kod 95% pacijenata sa APC-R i trombozom i nazvana je "Leiden mutacija" prema grupi istraživača koji su prvi put opisali ovu mutaciju kod pacijenata iz Leidena [24]. Većina osoba sa APC rezistencijom su heterozigoti za ovu mutaciju i kod njih je utvrđen blago povišen rizik za nastanak venske tromboze i možda nešto povećan rizik za nastanak arterijske tromboze [24]. Homozigoti imaju daleko veći rizik za nastanak venske tromboze.

Dijagnoza APC-R se postavlja laboratorijskim putem. Rezistencija na aktivisani protein C se opisuje kao izostanak antikoagulantnog efekta u humano plazmi prilikom dodavanja aktivisanog proteina C, što se laboratorijski verifikuje nesignifikantnim produženjem aPTT [25]. APC-R ratio se određuje kao odnos između aPTT krvi bez i sa dodatkom aktivisanog proteina C. On normalno iznosi 2,0-2,4, a sve vrednosti ispod ove ukazuju na rezistenciju na aktivisani protein C. Vrednosti između ove dve smatraju se graničnim i treba ih ponoviti [26]. APC-R ratio manji od 2,0 može se smatrati patognomoničnim za postojanje rezistencije na aktivisani protein C, a osobe kod kojih su nađene granične vrednosti (ukoliko je test više puta ponovljen) mogu takođe imati rezistenciju na aktivisani protein C [26]. Genetsko ispitivanje se sprovodi kao potvrda o tome da li se radi o heterozigotima ili homozigotima [27]. To je PCR metoda koja se danas koristi za dokazivanje brojnih mutacija.

Poort i saradnici [28] su prvi opisali tačkastu mutaciju gena za protrombin (tranzicija gvanina-G u adenozin-A na poziciji 20210) što je udruženo sa povišenim vrednostima protrombina. Daljim istraživanjima se došlo do kontroverznih rezultata veza- nih za udruženost mutacije protrombina G20210A kod heterozigota i venskog tromboembolizma. Naime, naučnici iz Švedske su dokazali da je rizik za nastanak prvog ataka venske tromboze kod bolesnika sa ovom mutacijom 4,6 puta veći nego kod zdravih osoba. [29]. S druge strane, velika američka

studija kod preko 2000 bolesnika sa venskim tromboembolizmom i dokazanom mutacijom protrombina G20210A ukazala je na nesignifikantnost uticaja ove mutacije ($p=0,08$) na nastanak venske tromboze [30]. Novija istraživanja ukazuju da udruženost mutacije protrombina G20210A sa drugim genetskim mutacijama, na primer faktora V-Leiden mutacijom dovodi do povećanog rizika za nastanak rekurentne idiopatske venske tromboze [31,32].

Jedan od ređih uzroka trombofilije je povišena vrednost faktora XI [33]. Prema novijim istraživanjima povišena vrednost faktora XI je vrlo retko udružena sa nastankom venskog tromboembolizma i ne može se smatrati nezavisnim faktorom za sklonost ka venskoj trombozi [34].

Nedavno je objavljen rad koji ukazuje da je povišena vrednost faktora IX jedan od faktora rizika za nastanak venske tromboze [35]. U *Leiden Thrombophilia* studiji pacijenti sa vrednostima faktora IX preko 90% su imali dva do tri puta povećan rizik za nastanak duboke venske tromboze. U prospektivnoj AUREC studiji (*The Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism*) ispitano je uticaj udruženosti povišenih vrednosti faktora IX sa drugim uzrocima trombofilije (FV Leiden, hiperhomocisteinemija, povišene vrednosti faktora VIII) na nastanak rekurentnih venskih tromboza. Nije dokazano signifikantno veća incidencija rekurentnih venskih tromboza kod ovih bolesnika, ali je dokazan povećan broj rekurentnih venskih tromboza kod bolesnika koji su imali istovremeno povišene vrednosti faktora VIII i faktora IX i time je ponovo dokazan koncept da je patogeneza rekurentnih venskih tromboza multikauzalna [35].

Za povišenu vrednost faktora VIII dokazano je da je udružena sa povećanim rizikom za nastanak rekurentnih venskih tromboza [36,37]. Povišene vrednosti faktora VIII su genetski determinisane bez dokazanog polimorfizma faktora VIII ili Von Willebrandovog faktora u etiologiji trombofilije [38].

Odnedavno se zna da ulogu u nastanku trombofilije ima još jedan inhibicioni protein-protein Z i zavisi proteaza inhibitor (ZPI), koji inhibiše aktivirani faktor X i XI. Protein Z je vitamin K zavisan protein koji u plazmi cirkuliše kao kompleks sa $\alpha_2\text{M}$ [39]. Kliničke studije su ukazale na značaj proteina Z deficijencije kao faktora rizika za nastanak ishemijskog infarkta [40,41]. S druge strane nije dokazana veza između postojanja proteina Z deficijencije i nastanka venskih tromboza [42]. Najnovijim istraživanjima je utvrđeno da je genetska mutacija ZPI jedna od novih uzroka trombofilije [43].

Poremećaji fibrinoliznog sistema

Povećanje nivoa inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1) deluje inhibiciono na fibrinolizu. Povećan nivo PAI-1 je dokazan kod mlađih osoba sa infarktom miokarda [44]. Hamsten [45] je prvi opisao ulogu PAI-1 kao faktora rizika za koronarnu bolest srca. U okviru ECAT studije (multicentrična, prospektivna studija na oko 3000 bolesnika sa

anginom pectoris) merene su vrednosti t-PA antigena, PAI-1 antigena i PAI-1 aktivnosti. Srednje vrednosti ovih parametara kod ovih bolesnika su bile signifikantno veće. Ovim ispitivanjem dokazano je da su povišene vrednosti navedenih parametara bile u uskoj vezi sa kasnijim koronarnim bolestima i infarktom [46]. Samama i saradnici [47] su 1982. godine dokazali udruženost hipofibrinolize sa venskim trombozama kod 40% ispitivanih bolesnika. Poslednjih nekoliko godina rađena su ispitivanja koja su dokazala povezanost između nivoa PAI-1 i ateroskleroze, gojaznosti i insulinske rezistencije [48].

Sekundarne trombofilije

Sekundarne trombofilije obuhvataju grupu kompleksnih poremećaja hemostaznog sistema koji se javljaju u sklopu brojnih patoloških stanja i oboljenja [5] (Tabela 4). Prema Virchowljevoj trijadi ovu grupu oboljenja možemo podeliti na tri grupe: uslovljene poremećajima protoka krvi, uslovljene poremećajima sastava krvi i uslovljene poremećajima zida krvnog suda.

Tabela 4. Bolesti i stanja udružena sa trombozom

Table 4. Diseases and syndromes associated with thrombosis

Hirurški zahvati i postoperativna stanja (ortopedske intervencije)	Dugotrajna imobilizacija
Trudnoća i postporodajni period	Nefrotski sindrom
Starost	Maligniteti i metastaze
Gojaznost	Mijeloproliferativne bolesti
Ateroskleroza	Paroksizmalna noćna hemoglobinurija
Hronična srčana insuficijencija	Trombozna trombocitopenijska purpura
Veštački srčani zalisci i strane površine	Hiperviskozni sindrom
Prethodne tromboze	Antifosfolipidni sistem
Sepsa	Upotreba oralnih kontraceptiva i preparata estrogena
Trauma	Upotreba lekova (L-asparaginaza)

Dijagnostika trombofilije

Ukoliko se postavi sumnja da se radi o urođenoj trombofiliji potrebno je sprovesti ispitivanja u pravcu dokazivanja određenih poremećaja hemostaznog sistema uz poštovanje sledećih kriterijuma: pojava tromboze kod mlađih osoba (preporučena granica je 45 godina), rekurentne tromboze, pozitivna familijarna anamneza, neuobičajena lokalizacija tromboze, težina kliničke slike bez identifikacije posebnog patološkog stanja koje bi uslovlilo pojavu tromboze, kumarinska nekroza kože kod bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji [49]. Najčešći uzroci urođene trombofilije su: rezistencija na aktivisani protein C (APC-R), mutacija protrombina 20210 G-A, hiperhomocisteinemija, deficit AT III, deficit proteina C, deficit proteina S. Vrsta tromboze utiče na odluku o tome koja će se laboratorijska ispitivanja sprovoditi (Tabela 5).

Tabela 5. Prikaz najčešćih uzroka urođene i stečene trombofilije u odnosu na vrstu tromboze

Table 5. Common causes of inherited and acquired thrombophilia in regard to the type of thrombosis

Urođena i stečena trombofilija <i>Inherited and acquired thrombophilia</i>	Arterijska tromboza <i>Arterial thrombosis</i>	Venska tromboza <i>Venous thrombosis</i>
Faktor V Leiden/ <i>Factor V Leiden</i>	+	+
Deficit AT III/ <i>AT III deficiency</i>	+	+
Deficit proteina C/ <i>Protein C deficiency</i>	+	+
Deficit proteina S/ <i>Protein S deficiency</i>	+	+
Protrombin 20210/ <i>Prothrombin 20210</i>	+	+
Hiperhomocisteinemija <i>Hyperhomocysteinemia</i>	+	+
Lupus antikoagulans <i>Lupus anticoagulans</i>	+	+

Laboratorijska dijagnostika trombofilije

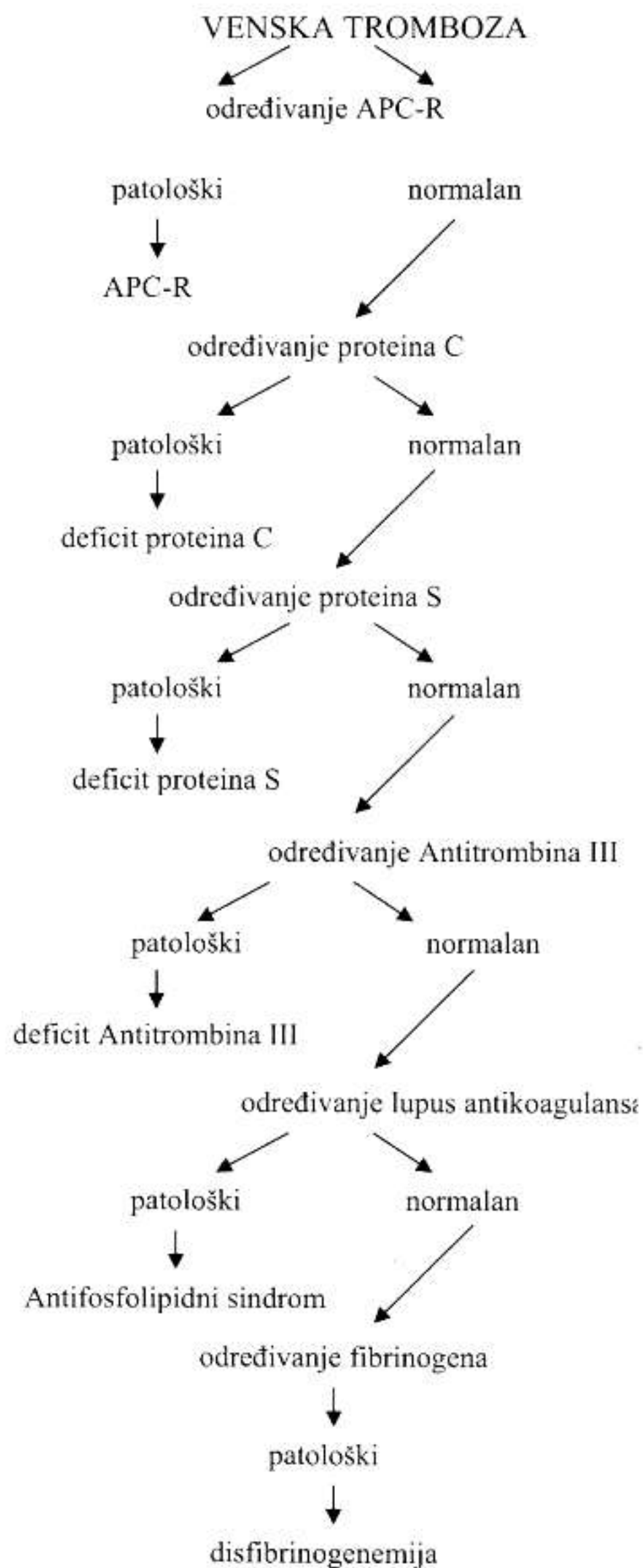
Laboratorijska dijagnostika trombofilije podrazumeva primenu nespecifičnih koagulacionih testova i specifičnih testova [50]. Nespecifični koagulacioni testovi su: broj trombocita, aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme, protrombinsko vreme, trombinsko vreme, fibrinogen. Rezultati ovih testova treba da su u fiziološkim granicama da bi se moglo pristupiti izvođenju specifičnih testova za dokazivanje urođene trombofilije. To podrazumeva da pacijenti u momentu ispitivanja ne treba da budu na oralnoj antikoagulantnoj terapiji ili pod heparinskom terapijom, kao i da nisu u fazi akutne tromboze.

Specifični laboratorijski testovi za detekciju urođene trombofilije su: određivanje antigenske komponente i aktivnosti AT III, određivanje antigenske komponente i aktivnosti proteina C, određivanje antigenske komponente i aktivnosti proteina S, određivanje rezistencije na aktivisani protein C koagulacionom metodom, ispitivanje parametara fibrinolize preko određivanja aktivnosti t-PA i PAI-1, testovi za dokazivanje hiperhomocisteinemije, testovi za dokazivanje mutacije protrombina 20210 G-A (*polymerase chain reaction-PCR* metoda za genetsko ispitivanje) [50].

Prema preporuci Lanea i Mannucia ovi testovi treba da se urade prema određenom algoritmu koji je različit za venske i arterijske tromboze [49] (sheme 1 i 2).

Terapija trombofilije

Terapija tromboze uzrokovane deficitom AT III podrazumeva primenu intravenskog heparina uz primenu koncentrata AT (Kybernin). Dozira se 50 IU koncentrata AT III na kilogram telesne mase (1 IU se definiše kao količina AT III u 1 ml normalne ljudske plazme). Ova količina preparata obično podiže nivo AT na 120% kod urođenih deficita gde je početna koncentracija AT III 50% [51]. Oralna antikoagulantna terapija je vrlo efikasna kod osoba kod kojih je dokazana urođena deficijencija AT III.



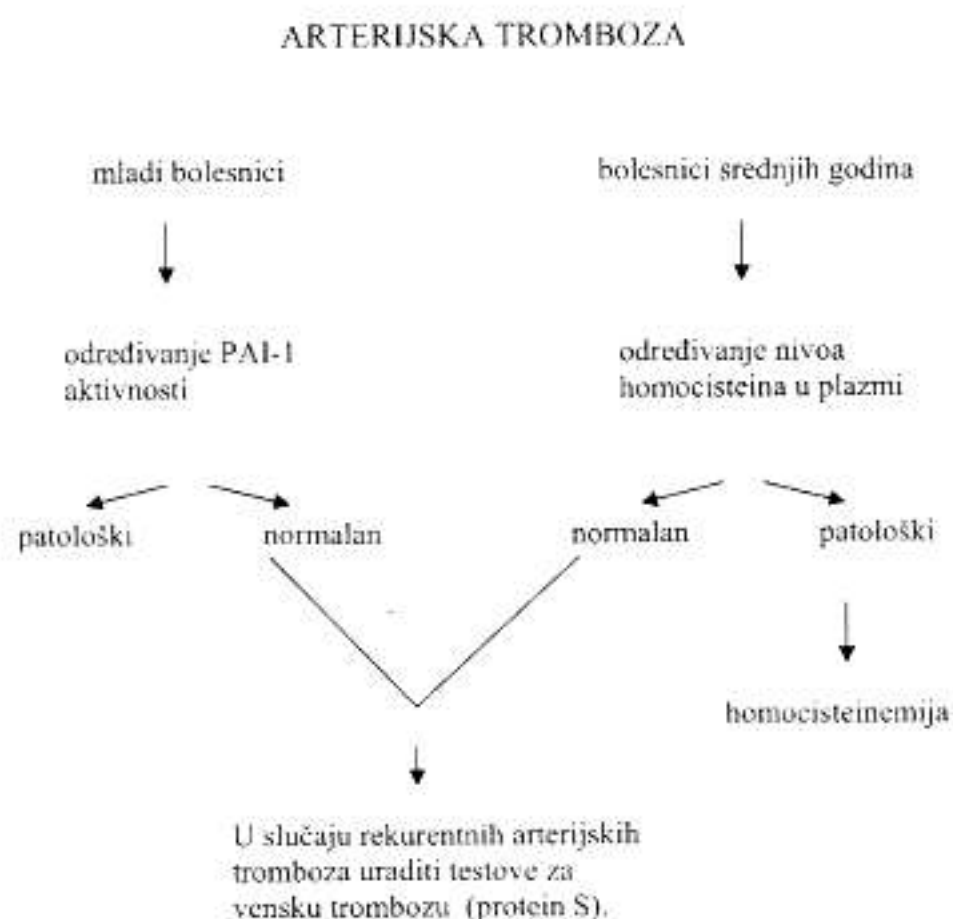
APC-R - Rezistencija na aktivisani protein C

Shema 1. Laboratorijski algoritam za pacijente sa venskom trombozom

Scheme 1. Laboratory algorithm for patients with venous thrombosis

Ovu terapiju treba u tom slučaju davati do kraja života, ukoliko su se javile rekurentne tromboze.

Lečenje bolesnika sa heterozigotnim deficitom AT III može biti komplikovano usled pojave heparinske rezistencije zbog nemogućnosti heparina da ostvari terapijski efekat pri sniženim vrednostima



PAI-1 - Inhibitor aktivatora plazminogena

Shema 2. Laboratorijski algoritam za pacijente sa arterijskom trombozom

Scheme 2. Laboratory algorithm for patients with thrombosis

AT III. Pored toga primena heparina kod bolesnika sa deficitom AT III može dovesti do dodatne potrošnje i pada nivoa aktivnosti antitrombina što može rezultovati pojavom tzv. paradoksalnih tromboza [52].

Terapija kod bolesnika sa heterozigotnim deficitom proteina C i proteina S podrazumeva primenu i. v. heparina i oralne AK terapije. Tretman asimptomatskih osoba sa heterozigotnom deficijencijom proteina C i proteina S podrazumeva prevenciju tromboembolizma s.c. heparinom ili niskomolekularnim heparinom u slučaju predviđene operacije, trudnoće, porođaja ili prolongirane imobilizacije. Heterozigoti za navedene deficite nakon trombozne epizode treba da budu na oralnoj AK terapiji 3 do 6 meseci, a u slučaju recidiva na doživotnoj oralnoj AK terapiji. INR (*International Normalized Ratio*) kod ovih bolesnika treba da bude između 2 i 3, pri čemu treba izbegavati visoke doze oralne AK terapije zbog mogućnosti pojave kumarinom indukovane nekroze kože kod postojanja deficita proteina C [53,54].

Kod žena sa urođenom trombofilijom kontraindikovana je primena oralnih kontraceptiva. Poseban problem su trudnice sa urođenom trombofilijom, gde je terapija izbora supkutani heparin zbog svoje efikasnosti i sigurnosti za plod. Kod trudnica sa dokazanim deficitom AT III, a bez tromboze potrebno je profilaktičko davanje s.c. heparina. Žene sa urođenom trombofilijom koje su na oralnoj AK terapiji a planiraju trudnoću treba da obustave lekove i da nastave sa primenom s.c. heparina [55].

Što se tiče arterijskih tromboza u slučaju dokazane urođene hiperhomocisteinemije terapija je ista kao i kod venskih tromboza. Međutim, ako je u pitanju stečeni deficit enzima koji učestvuju u metabolizmu homocisteina (zbog deficita vitamina B6 ili B12), tada se terapija sastoji u supstituciji ovih vitamina uz primenu antikoagulantne terapije [56].

Literatura

1. Lučić A. Fiziologija hemostaznog sistema. U: Stefanović S, ed. Hematologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989: 1013-67.
2. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114:512-28.
3. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost* 1996;76(6):651-62.
4. Schafer AI. The primary and secondary hypercoagulable status. In: Schafer AI. Molecular mechanism of hypercoagulable status. London: Medical Intelligence Unit; Landes Bioscience and Chapman and Hill; 1997:1-31.
5. Lučić A. Patofiziološke osnove trombofilije i pretromboznog stanja. *Bilt Hematol Transfuz* 1994;(1-2):19-20.
6. Elezović I. Urodene i stečene trombofilije. *Bilt Transfuz* 2000;(Supl):16-25.
7. Mannucci PM. The molecular basis of inherited thrombophilia. *Vox Sang* 2000;78(Suppl 2):39-45.
8. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516-30.
9. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin III deficiency subtypes in 4000 healthy blood donors (abstract). *Thromb Haemost* 1991;65:839.
10. Baller KA. Inherited and acquired hypercoagulable states. In: Loscalzo J, Schafer AI. Thrombosis and haemorrhage. 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:863-77.
11. Stenflo J. A new vitamin K dependent protein - purification from bovine plasma and preliminary characterisation. *J Biol Chem* 1976;251:353-5.
12. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68:1370-3.
13. Reitsma PH. Protein C deficiency: from gene defects to disease. *Thromb Haemost* 1997;78(1):344-50.
14. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Van Der Meer FJM, Pabinger I, et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004;2: 1526-32.
15. Bauer KA. Coumarin-induced skin necrosis (editorial). *Arch Dermatol* 1993;129:766-8.
16. Vossen CY, Hasstedt SJ, Rosendaal FR, Callas PW, Bauer K, Broze GJ, et al. Heritability of plasma concentration of clotting factors and measures of prethrombotic state in a protein C-deficient family. *J Thromb Haemost* 2004;2:242-7.
17. Rodeghiero F, Mannucci PM, Vigano S, et al. Liver dysfunction rather than intravascular coagulation as the main cause of low protein C and antithrombin III in acute leukemia. *Blood* 1984;63:965-9.
18. Dahlback B. Purification of human C4-binding protein and formation of its complex with vitamin K dependent protein S. *Biochemistry* 1983;209:847-56.
19. Di Scipio RG, Davie EW. Characterisation of protein S, a gamma carboxylglutamic acid containing protein from bovine and human plasma. *Biochemistry* 1979;18:899-904.
20. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SIAM, Tait RC. A study of protein S antigen level in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001;113:636-41.
21. Mahasandana C, Suvatte V, Marlar RA, et al. Neonatal purpura fulminans associated with homozygous protein S deficiency. *Lancet* 1990;335:61-2.
22. Sanson BJ, Simioni P, Tormene D, Moia M, et al. The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C and protein S, a prospective cohort study. *Blood* 1999;94:3702-6.
23. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterised by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.
24. Folsom AR, Cushman M, Tsai MY, Aleksic N, Heckbert SR, Boland LL, et al. A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors. *Blood* 2002;99:2720-5.
25. Nichols WL, Heit JA. Activated protein C resistance and thrombosis: laboratory medicine and pathology. *Mayo Clin Proc* 1996;71:897-8.
26. Sun X, Evatt B, Griffin JH. Blood coagulation factor V a abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 1994;83:3120-5.
27. Corral J, Iniesta JA, Conejero RG, Vicente V. Detection of factor V Leiden from a drop of blood by PCR - SSCP. *Thromb Haemost* 1996;76(5):735-7.
28. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thromboembolism. *Blood* 1996;88(10):3698-703.
29. Hillarp A, Zoller B, Svensson PJ, Dahlback B. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish out patients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78(3):990-2.
30. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G 20210A mutation in prothrombin gene and of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999;99(8):999-1004.
31. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 2000; 341(11):801-6.
32. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210 A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:215-8.
33. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342(10):696-701.
34. Gerdes VEA, Kraaijenhagen RA, Vogels EWM, ten Cate H, Reitsma PH. Factor XI gene analysis in thrombophilia and factor XI deficiency. *J Thromb Haemost* 2004;2:1015-7.
35. Weltermann A, Eichinger S, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among patients with high factor IX level. *J Haemost Thromb* 2003;1:28-32.

36. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:457-62.
37. Kraaijenhagen RA, Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van-den-Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIII is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
38. Kamphuisen PW, Houwing-Duistermaat JJ, van Houwelingen HC, Eikenboom JC, Bertina RM, Rosendaal FR. Familial clustering of factor VIII and von Willebrand factor levels. *Thromb Haemost* 1998;79:323-7.
39. Han X, Fiebler R, Broze GJ. Characterization of the protein Z-dependent protease inhibitor. *Blood* 2000;3049-55.
40. Heeb MJ, Paganini-Hill A, Griffin JH, Fisher M. Low protein Z levels and risk of ischemic stroke: differences by diabetic status and gender. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:139-44.
41. McQuillan AM, Eikelboom JW, Hankey GJ, Baker R, Thom J, Staton J, et al. Protein Z in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *Stroke* 2003;34:2415-9.
42. Yin ZF, Huang ZF, Cui J, Fiebler R, Lasky N, Ginsburg D, et al. Prothrombotic phenotype of protein Z deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000;97:6734-8.
43. Water NV, Tan T, Ashton F, et al. Mutation within protein Z-dependent protease inhibitor gene are associated with venous thromboembolic disease: a new form of thrombophilia. *Br J Haematol* 2004;127:190-4.
44. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342: 1792-801.
45. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;2: 3-9.
46. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the revised theory of coagulation. *Ann Rev Med* 1995;46:103-12.
47. Samama M. Hypofibrinolysis and venous thrombosis. In: Prisco D, ed. *Thrombosis: an update*. Florence; 1996.
48. Juhan-Vague I, Alessi M-C, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003;1: 1575-9.
49. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: part 2. *Thromb Haemost* 1996;76(6):824-34.
50. Rodgers GM. Clinical laboratory evaluation of hypercoagulability. In: Schafer AI. *Molecular mechanisms of hypercoagulable states*. London: Medical Intelligence Unit, Landes Bioscience&Chapman and Hill; 1997:1-31.
51. Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, et al. Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. The Antithrombin III study group (review). *Am J Med* 1989;87(Suppl 3b):53.
52. Marciniak E, Gockerman JP. Heparin induced decrease in circulating antithrombin III. *Lancet* 1977;2:581.
53. Zauber NP, Stark MW. Successful warfarin anticoagulation despite protein C deficiency and a history of warfarin necrosis. *Ann Intern Med* 1986;104:659-60.
54. De Stefano V, Mastrangelo S, Schwarz HP, et al. Replacement therapy with a purified protein C concentrate during initiation of oral anticoagulation in severe protein C congenital deficiency. *Thromb Haemost* 1993;70:247-9.
55. McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:756-66.
56. Gokcay GH, Demirkol M, Baykal T, Demir F, Fowler B. Severe Methylentetrahydrofolate reductase deficiency: response to therapy in four patients. *J Inherited Metab Dis* 2004; 27(Suppl 1):232.

Summary

Introduction

Generally speaking, thrombophilia includes all congenital and acquired conditions associated with increased susceptibility to thrombosis. An impaired balance between stimulating and inhibitory components of the hemostasis system may result in thrombosis or hemorrhage (extreme disorders), while moderately impaired hemostasis induces thrombophilia.

Thrombophilia, prethrombotic state and thrombosis

A prethrombotic state is a condition of stimulated hemostasis system with tolerable intensity. When the activation level exceeds the capacity of inhibitory components, prethrombotic state advances to thrombosis.

Classification of thrombophilia

Thrombophilia is classified as primary or hereditary and secondary or acquired. Hereditary or congenital thrombophilia is a condition of congenital mutation of one or more antithro-

botic components. Acquired or secondary thrombophilia accompanies a variety of pathologic conditions and diseases.

Laboratory diagnosis of thrombophilia

Specific laboratory tests for congenital thrombophilia include assessment of the antigen component related to the activity of AT III, protein C, and protein S, evaluation of the resistance to the activated C protein, assessment of t-Pa and PAI-1 activity, as well as tests for hyperhomocysteinemia and prothrombin 20210 mutation.

Management of thrombophilia

Treatment of patients with congenital AT III deficiency includes intravenous heparin and AT III concentrate (dosage 50 U/kgbw). Patients with heterozygous protein C and S deficiency are treated by intravenous heparin and oral anticoagulant therapy. Regarding arterial thrombosis due to confirmed congenital hyperhomocysteinemia, it is treated the same as venous thrombosis.

Key words: Thrombosis; Thrombophilia + classification + diagnosis + therapy; Hematologic Diseases

Rad je primljen 26. III 2004.

Prihvaćen za štampu 8. II 2005.

BIBLID.0025-8105;(2005);LVIII:5-6:368-374.