

Fortolkning af trombofiliudredning

Venøs tromboemboli opstår ofte ved et sammenspil mellem medfødte og erhvervede risikofaktorer (fx stigende alder, graviditet, puerperium, oral kontraseption, østrogensubstitution, immobilisation, kirurgi/traumer, malignitet). Flere samtidigt forekommende risikofaktorer kan have en synergistisk effekt. Herværende udredning er begrænset til undersøgelse af genetiske og erhvervede biokemiske risikofaktorer for venøs tromboemboli (Skema), som er veldokumenterede, og hvor identifikation har betydning for dels valg af strategi for profylakse og behandling, dels for identifikation af familiemedlemmer med tromboiserisiko. Nogle af risikofaktorerne (hyperhomocysteinemi, lupus antikoagulans, cardiolipin-antistof, IgG) disponerer både til venøs og arteriel tromboemboli.

Koagulation og antikoagulation

Efter karskade starter en hæmostatisk proces, som omfatter dels en lokal ophobning af aktiverede trombocytter, dels aktivering af koagulationskaskaden på overfladen af de aktiverede trombocytter og beskadigede blodlagte subendoteliale strukturer. Sidste trin i kaskadereaktionen er thrombins omdannelse af fibrinogen til fibrin, som stabiliserer de hæmostatiske trombocyttromber. Den hæmostatiske proces reguleres af antikoagulante faktorer, der forhindrer uhensigtsmæssig trombevækst og -spredning. Til disse hører protein C og protein S i plasma, som indgår i protein C-systemet. Dette system aktiveres af thrombin efter binding til endothelcelleoverflade receptoren thrombomodulin. Det receptor-bundne thrombin omdanner protein C til aktiveret protein C, som efterfølgende afbryder koagulationskaskaden ved at nedbryde og inaktivere de prokoagulante cofaktorer Va og VIIIa i nærværelse af protein S. En anden vigtig antikoagulant faktor er plasma proteinet, antithrombin, som efter binding til heparansulfat på endothelcelleoverfladen effektivt blokerer virkningen af aktiveret faktor X og thrombin og derved bremser koagulationskaskaden.

Medfødte tromboediserende defekter af koagulationssystemet

Ca. 40% af 1. gangs tilfældene af venøs tromboemboli i uselekterede patientpopulationer har gendefekter, der nedsætter det antikoagulante beredskab (antithrombin-, protein C- eller protein S-mangel, koagulationsfaktor V Arg506Gln) eller påvirker det koagulante beredskab (koagulationsfaktor II G20210A). Kliniske manifestationer ved de anførte gendefekter er kendetegnet ved [1] familær disposition og autosomal dominant arvegang, [2] sygdomsdebut i ung alder, [3] hyppigt tromboembolisk recidiv, [4] tromboemboliske episoder opstået spontant eller udløst ved minimal ydre provokation, [5] habituel abort og tidlig fosterdød.

Medfødt antithrombin, protein C- og protein S-mangel kan skyldes mange forskellige mutationer i de respektive antikoagulante proteins gener, som enten medfører nedsat sekretion af normalt protein (type 1 defekt) eller sekretion af et abnormt protein med nedsat funktion (type 2 defekt). Type 1 defekter er langt de hyppigste og påvises ved ligelig nedsættelse af den antigen- og funktionelle plasmakonzentration af det pågældende protein til ca. 50% (heterozygot) af middelnormalværdien. Type 2 defekter påvises ved selektiv nedsættelse af plasmakonzentrationen af funktionelt protein. Typeklassificering og identifikation og lokalisation af sygdomsfremkaldende mutation har klinisk relevans for risikovurdering, profylakse og behandling ved medfødt antithrombin-mangel.

Ved analyse af protein C og protein S i plasma overser man nogle tilfælde af medfødt protein C- og protein S-mangel pga. af dels overlap af værdier for normale og afficerede individer (protein C), dels underdiagnosticering af type 2 defekter (protein C og protein S). Protein S falder under graviditet, hvilket kan kamuflere diagnostik af medfødt protein S-mangel. Ved nedsat niveau bør analysen af protein S gentages tidligst 6 uger efter fødslen. Protein C og protein S er vitamin K-afhængige og falder derfor under vitamin K-antagonist behandling (Marevan®, Marcoumar®), hvilket medfører, at man ved nedsatte værdier ikke med sikkerhed kan afgøre, om det skyldes behandlingen eller medfødt mangel på de 2 proteiner. Er værdierne nedsatte gentages analyserne af protein C og S tidligst 3 og 6 uger efter seponering af henholdsvis Marevan® og Marcoumar®.

Koagulationsfaktor V Arg506Gln (Leiden) mutationen skyldes, at arginin (Arg) erstattes af glutamin (Gln) i aminosyreposition 506 i faktor V. Mutationen er tromboediserende, da den medfører, at aktiveret protein C ikke kan nedbryde aktiveret koagulationsfaktor V og dermed ødelægge dens koagulante funktion (APC-resistens).

Koagulationsfaktor II (Prothrombin) G20210A mutationen skyldes, at guanin (G) erstattes af adenin (A) i nukleotidposition 20210 i den regulatoriske 3' utranslaterede ende af pro-thrombin-genet. Mutationen øger plasmakonzentrationen af koagulationsfaktor II.

Antiphospholipid syndrom (APS)

APS er karakteriseret ved recidiverende arteriel og venøs trombose, symptomatisk placenta-insufficiens - formentlig trombosebetinget (habituel abort, intrauterin væksthæmning, fosterdød) og/eller trombocytopeni i kombination med tilstedeværelse af phospholipid-antistoffer: lupus antikoagulans (forlænger koagulationstiden i phospholipidbaserede analyser) og/eller cardiolipin-antistof, IgG. APS optræder hyppigst, uden tilgrundliggende sygdom (primær APS), men kan også ses sekundært til autoimmunsygdom (sekundær APS), specielt lupus erythematosus disseminatus, hvor incidensen er ca. 50%. Lupus antikoagulans og/eller cardiolipin-antistof (IgG) er autoantistoffer, der hyppigst er rettet mod β_2 -glykoprotein I og prothrombin i kompleks med phospholipid. Antiphospholipid-antistoffer uden klinisk relevans kan optræde forbigående ved infektioner og ved behandling med visse farmaka. Mekanismen for antiphospholipid-antistoffers tromboediserende virkning er ikke klarlagt.

Hyperhomocysteinæmi

Moderat forhøjelse af P-homocystein er en mild risikofaktor for venøs trombose (se nedenstående tabel). Tilstanden skyldes fortrinsvis erhvervede abnormiteter i homocysteins metabolisme, der er forårsaget af vitaminmangel (B6, B12 og folinsyre), sygdomme (cancer, hypothyreoidisme, inflammatoriske tarmsygdomme, nyreinsufficiens, pernicious anæmi, psoriasis) og farmaka (carbamazepin, methotrexat, phenytoin).

Er vitamin B12-mangel udelukket, kan de fleste tilfælde af hyperhomocysteinæmi normaliseres ved behandling med folinsyre (CAVE folinsyre ved B12-mangel medmindre der tillige gives B12). Der foreligger dog ikke dokumentation for, at en normalisering af homocystein-niveauet i plasma nedsætter risikoen for tromboemboli.

Svær forhøjelse af P-homocystein er sjælden og henleder mistanken på homocysteinuri, der kan skyldes forskellige genetiske defekter i homocysteinmetabolismen (fx defekter i cystationin- β -syntetasegenet). Homocysteinuri er forbundet med markant øget risiko for tromboembolisk sygdom. Det anbefales, at patienter med svær forhøjelse af P-homocystein henvises til relevant specialafdeling m.h.p. udredning.

Risikofaktorer for venøs tromboemboli	Prævalens i almene befolkning (%)	Prævalens i population med venøs tromboemboli (%)	Relativ risiko-øgning ¹ *
Faktor II (prothrombin) G20210A	2	7	3
Faktor V Arg506Gln (Leiden)			
▪ heterozygot	6,5	18	4
○ + oral kontraseption ²			35
○ + østrogensubstitution ²			15
○ + faktor II G20210A			20
▪ homozygot	0,1	1,5	80
Medfødt antithrombin-mangel	0,1	2	5-50 ³
Medfødt protein C-mangel	0,3	3	7
Medfødt protein S-mangel	0,3	3	5
Hyperhomocysteinæmi	5	10	4
Lupus antikoagulans			10
Cardiolipin-antistof (IgG)			2

¹ Relativ risiko ved medfødte defekter gælder heterozygot, hvor ikke andet er angivet.

² Oral kontraseption/homonsubstitution alene øger den relative risiko 3-4 gange.

³ Den relative risikoøgning afhænger af, hvilken mutation patienten har.

⁴ En øgning af P-homocystein på 5 μ mol/l øger den relative risiko for tromboembolisk sygdom ca. 1,5 gange.