














# Trombofilie wrodzone — charakterystyka, diagnostyka i postępowanie u dorosłych. Zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów — 2022

Anetta Undas<sup>1</sup> , Jerzy Windyga<sup>2</sup> , Maria Podolak-Dawidziak<sup>3</sup> , Anna Klukowska<sup>4</sup> ,  
 Joanna Zdziarska<sup>5</sup> , Krzysztof Chojnowski<sup>6</sup> , Magdalena Łętowska<sup>7</sup> ,  
 Paweł Łaguna<sup>8</sup> , Jacek Trelński<sup>6</sup> , Jacek Musiał<sup>9</sup> , Tomasz Urański<sup>10</sup> ,  
 Andrzej Mital<sup>11</sup> , Wojciech Młynarski<sup>12</sup> 

<sup>1</sup>Zakład Chorób Zatorowo-Zakrzepowych, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński,  
*Collegium Medicum*, Kraków

<sup>2</sup>Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych,  
 Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,  
 Uniwersytet Medyczny, Wrocław

<sup>4</sup>Grupa do Spraw Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

<sup>5</sup>Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

<sup>6</sup>Zakład Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>7</sup>Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>8</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii,  
 Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>9</sup>II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

<sup>10</sup>Klinika Pediatrii, Hematoonkologii i Gastroenterologii Dziecięcej,  
 Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

<sup>11</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>12</sup>Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Undas A, Windyga J, Podolak-Dawidziak M et al. Congenital/inherited thrombophilia in adults — characteristics, laboratory testing and management. Recommendations of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology 2022. *J Trans Med* 2022; 15 (3): 171–182. DOI: 10.5603/JTM.2022.0014.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Przedruk za zgodą z:** Undas A., Windyga J., Podolak-Dawidziak M., Klukowska A., Zdziarska J., Chojnowski K., Łętowska M., Łaguna P., Trelński J., Musiał J., Urański T., Mital A., Młynarski W.: Zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2022. Wrodzone trombofilie — charakterystyka, diagnostyka i postępowanie u dorosłych. *Med. Prakt.* 2022; 4; 57–71

**Słowa kluczowe:** wrodzona trombofilia, badanie genetyczne, doustna antykoagulacja, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 183–195

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Anetta Undas, Zakład Chorób Zatorowo-Zakrzepowych, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, e-mail: mmundas@cyf-kr.edu.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

## Skróty

APC (*activated protein C*) — aktywowane białko C  
APCR (*activated protein C resistance*) — oporność na APC

aPTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

DOAC (*direct oral anticoagulants*) — bezpośrednie doustne antykoagulanty

HDCz — heparyna drobnocząsteczkowa

MIM — numer w bazie *Mendelian Inheritance in Man* (omim.org)

PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1

PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy

TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*) — inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną

VKA (*vitamin K antagonists*) — antagoniści witaminy K

ZP — zatorowość płucna

ZŻG — zakrzepica żył głębokich

ZŻP — zakrzepica żył powierzchownych

ŻChZZ — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

## Wstęp

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) obejmuje zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) i zatorowość płucną (ZP). Jej zapadalność szacuje się w Europie na 104–183 na 100 000 pacjentolat, z przewagą mężczyzn (1,2:1). ŻChZZ może być wywołwana przez wiele wrodzonych i nabytych czynników ryzyka. Do najważniejszych należą: hospitalizacja z powodu operacji lub ostrej choroby internistycznej, aktywna choroba nowotworowa oraz stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. Najczęściej epizod ŻChZZ wynika z jednoczesnego działania  $\geq 2$  czynników o różnej sile działania.

Trombofilie wrodzone to uwarunkowane genetycznie zaburzenia hemostazy, predysponujące do występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Poszukiwanie wrodzonej trombofilii ma na celu zidentyfikowanie osób obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, a w konsekwencji zmniejszenie tego ryzyka i/lub ryzyka powikłań, zwłaszcza nawrotu incydentu zakrzepowo-zatorowego.

Obecnie brakuje wysokiej jakości danych z badań klinicznych wspierających określoną strategię takiej diagnostyki. Opinie ekspertów są podzielone, a stanowiska towarzystw naukowych i grup ekspertów zróżnicowane. W ostatnich latach ob-

serwuje się wyraźne zmniejszenie liczby wskazań do poszukiwania trombofilii. Nie zaleca się takiej kosztownej diagnostyki u niewyselekcjonowanych grup pacjentów po incydencie zakrzepowo-zatorowym, ponieważ istnieje mała szansa znalezienia osób z nieprawidłowym wynikiem, u których ta informacja wpłynie na postępowanie. Ponadto nie ma bezpiecznej i kosztowo efektywnej metody wieloletniej profilaktyki, którą można by zastosować u większości osób bezobjawowych z wykrytą trombofilią wrodzoną. Informacja o wrodzonej predyspozycji do ŻChZZ może mieć konsekwencje dla stanu psychicznego pacjenta i jego rodziny, nie przynosząc ewidentnych korzyści.

Aktualne dane i stanowiska ekspertów wskazują, że badania w celu wykrycia wrodzonych predyspozycji do występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych (przede wszystkim ŻChZZ) powinny objąć 5 genetycznie uwarunkowanych nieprawidłowości:

- czynnik V Leiden – mutacja genu czynnika V (F5) Leiden (NM\_000130.4:c.1601G>A [p.Arg534Gln]);
- protrombina 20210A — mutacja genu protrombiny (F2) G20210A (NM\_000506.5:c.\*97G>A);
- niedobór białka C (mutacje genu *PROC*);
- niedobór białka S (mutacje genu *PROS1*);
- niedobór antytrombiny (mutacje genu *SERPINC1*).

Jeśli w wywiadzie rodzinnym występują incydenty zakrzepowo-zatorowe, powinno się wykluczyć dysfibrinogenię (osobny dokument Grupy wydano w 2019 r.) oraz rozważyć oznaczenie aktywności czynników IX i XI.

Bardzo rzadkie trombofilie wrodzone obejmują niedobór plazminogenu, zwiększone stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), niedobór kofaktora heparyny II, oceniane w nielicznych ośrodkach.

Grupa krwi inna niż grupa O (> 70% Polaków) także wiąże się z większym ryzykiem ŻChZZ, częściowo za sprawą zwiększonej aktywności czynnika VIII, ale jej stwierdzenie nie wpływa na strategię postępowania w pierwotnej i wtórnej prewencji ŻChZZ.

Nie zaleca się oznaczania u osób z podejrzeniem trombofilii wariantów genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (*MTHFR*) 677C>T: NM\_005957.5:c.665C>T (p.Ala222Val) i 1298A>C (NM\_005957.5:c.1286A>C (p.Glu429Ala) (osobny dokument Grupy na ten temat wydano w 2019 r.) ani wariantów genetycznych PAI-1 4G>5G: NM\_000602.4:c.-820\_-817G(4\_5). Warianty te występują w populacji europejskiej bardzo często,

**Tabela 1.** Zalecenia dotyczące zakresu oznaczeń w diagnostyce trombofilii

Lp.	Zalecenie
1	U chorych z podejrzeniem trombofilii wrodzonej zalecamy oznaczenie następujących badań przesiewowych: oporności na aktywowane białko C, aktywności antytrombiny (preferencyjnie metodą z użyciem trombiny), aktywności białka C (preferencyjnie testem z użyciem substratów chromogennych), stężenia wolnego białka S (preferencyjnie testem immunologicznym) oraz mutacji czynnika V Leiden i mutacji protrombiny G20210A (preferencyjnie metodą PCR).
2	U chorych z podejrzeniem trombofilii wrodzonej sugerujemy oznaczenie: stężenia fibrynogenu oraz aktywności czynnika VIII i czynnika XI, jeśli nie wykryto nieprawidłowości w badaniach przesiewowych w kierunku trombofilii.
3	U osób z podejrzeniem trombofilii wrodzonej i dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zakrzepicy żylniej i/lub zatorowości płucnej, u których nie wykryto trombofilii wrodzonej metodami przesiewowymi, sugeruje się poszerzenie diagnostyki o badania służące wykryciu rzadszych typów niedoboru antytrombiny, białka C lub białka S, w tym badania genetyczne.
4	Nie zalecamy oznaczania polimorfizmów genu <i>MTHFR</i> 677C>T (c. 665 C>T) i 1298A>C (c. 1286A>C) ani wariantów genetycznych PAI-1 4G/5G oraz wariantu genu czynnika V 1299 H>R u osób z podejrzeniem trombofilii wrodzonej.

PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy

w Polsce u około 50% populacji, a informacja o ich obecności nie zmienia w żaden sposób postępowania w żadnej znanej sytuacji klinicznej.

Zalecenia dotyczące zakresu oznaczeń w diagnostyce trombofilii zebrano w tabeli 1.

Zalecenia dotyczące trombofilii opracowano przy użyciu metody delfickiej. Dla wszystkich zawartych w dokumencie rekomendacji ostatecznie, po 3 rundach głosowania, osiągnięto 100-procentową zgodność opinii. Zalecenia dotyczące wskazań do diagnostyki trombofilii zebrano w tabeli 2. Przedstawiono je, stosując 3 sformułowania:

1. „zalecamy”, jeśli członkowie Grupy zgodzili się, że aktualne dane wskazują na przewagę korzyści nad zagrożeniami związanymi z daną strategią;
2. „sugerujemy”, jeżeli dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności określonego sposobu postępowania nie są zgodne i członkowie Grupy mają wątpliwości co do przewagi danej strategii w świetle dostępnych danych i rekomendują indywidualne podejmowanie decyzji klinicznych;
3. „nie zalecamy”, jeśli dostępne dane naukowe lub zgodne opinie ekspertów wskazują, że określone postępowanie nie jest przydatne klinicznie.

Krótkie omówienie najważniejszych wrodzonych trombofilii i problemów diagnostyczno-terapeutycznych związanych z ich występowaniem przedstawiono poniżej.

## Czynnik V Leiden

### Charakterystyka

Czynnik V Leiden (MIM: 188055) jest wynikiem mutacji o typie tranzycji: NM\_000130.4:c.1601G>A (p.Arg534Gln; dawna nomenklatura p.Arg506Gln), która powoduje substitucję aminokwasową w dojrzałym białku czynnika V, a w konsekwencji oporność zmutowanego czynnika Va na proteolityczną inaktywację przez aktywowane białko C (APC). Ta reakcja jest 10 razy wolniejsza w porównaniu z prawidłowym czynnikiem Va Arg506, zatem czynnik Va Gln506 jest częściowo oporny na APC. Uznaje się go za łagodny czynnik ryzyka zakrzepicy żylniej.

### Cechy kliniczne

Czynnik V Leiden występuje u 5% zdrowych osób rasy białej, a jest niezwykle rzadki u osób rasy czarnej i żółtej. Wykazano dla niego efekt założycielski, określając datę powstania na 20 000–30 000 lat temu, po ewolucyjnym rozejściu się ras białej i żółtej. Duża częstość występowania czynnika V Leiden u osób rasy białej wynika najpewniej z korzyści ewolucyjnych, takich jak zmniejszone ryzyko dużych krwawień (np. w czasie porodu).

Najczęstszymi manifestacjami obserwowanymi u nosicieli mutacji czynnika V Leiden są ZZG i zakrzepica żył powierzchownych (ZZP). Charakterystyczną cechą jest stosunkowo rzadkie występowanie u nich izolowanej ZP w porównaniu z osobami z niedoborem naturalnych antykoagulantów oraz mutacji protrombiny G20210A. Czynnik

**Tabela 2.** Zalecenia dotyczące wskazań do diagnostyki trombofilii

Lp.	Zalecenie
1	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób < 50. roku życia, u których doszło do zakrzepicy żyłnej i/lub ZP bez znanej przyczyny.
2	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób, które przebyły zakrzepicę żylną i/lub ZP, jeśli stwierdza się zakrzepicę i/lub zatorowość płucną bez znanej przyczyny u ich krewnych 1. stopnia.
3	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób z nawracającą zakrzepicą i/lub ZP bez znanej przyczyny, jeśli pierwszy epizod wystąpił przed 50. rokiem życia.
4	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób po przebytej zakrzepicy żyłnej bez znanej przyczyny, występującej w nietypowej lokalizacji (np. układ żyły wrotnej lub innych żył w obrębie jamy brzusznej, zakrzepica zatok żylnych mózgowia).
5	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u kobiet, u których doszło do zakrzepicy żyłnej i/lub ZP w trakcie ciąży i/lub w porożu.
6	Zalecamy rozważenie wykonania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u kobiet po przebytej zakrzepicy żyłnej i/lub ZP w czasie antykoncepcji hormonalnej lub menopauzalnej terapii hormonalnej.
7	Sugerujemy wykonanie badań w kierunku trombofilii wrodzonej z wyłączeniem mutacji czynnika V Leiden i mutacji protrombiny G20210A (po wykonaniu badań w kierunku zespołu antyfosfolipidowego) u kobiet po niepowodzeniach położniczych definiowanych jako samoistne poronienia o niewyjaśnionej przyczynie, obumarciu morfologicznie prawidłowego płodu, stan przedrzucawkowy, rzucawka lub niewydolność łożyska, optymalnie po wykluczeniu zmian anatomicznych płodu, zaburzeń hormonalnych u matki i zaburzeń chromosomalnych u obojga rodziców.
8	U kobiet z silnie dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zakrzepicy żyłnej i/lub ZP sugerujemy wykonanie badań w kierunku trombofilii wrodzonej przed rozpoczęciem doustnej antykoncepcji hormonalnej preparatami zawierającymi estrogeny, metod wspomaganego rozrodu lub menopauzalnej terapii hormonalnej.
9	Sugerujemy wykonanie badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób < 50. roku życia, u których doszło do tętniczego incydentu zakrzepowo-zatorowego mimo niewystępowania uznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
10	Sugerujemy wykonanie badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób, u których doszło do incydentu tętniczego po epizodzie zakrzepicy żyłnej i/lub ZP w przeszłości, lub z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zakrzepicy żyłnej i/lub ZP.
11	Sugerujemy wykonywanie badań w kierunku trombofilii wrodzonej u krewnych 1. stopnia pacjentów z potwierdzoną trombofilią wrodzoną, zwłaszcza z niedoborem antyprotrombiny, białka C lub białka S, jeśli ukończyli 18. rok życia.
12	Nie zalecamy wykonywania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u osób z zakrzepicą żyły środkowej siatkówki, chyba że są obciążone dodatnim wywiadem osobistym lub rodzinnym w kierunku zakrzepicy żyłnej i/lub ZP bez znanej przyczyny, zwłaszcza u osób < 50. roku życia.
13	Nie zalecamy wykonywania badań w kierunku trombofilii wrodzonej ani w kierunku zespołu antyfosfolipidowego u kobiet z pierwotną niepłodnością.
14	Nie zalecamy rutynowego wykonywania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u kobiet planujących doustną antykoncepcję hormonalną lub menopauzalną terapię hormonalną z ujemnym wywiadem osobistym i rodzinnym w kierunku zakrzepicy żyłnej i/lub ZP.
15	Nie zalecamy wykonywania badań w kierunku trombofilii wrodzonej u chorych po pierwszym incydencie zakrzepicy żyłnej i/lub ZP związanymi z dużym urazem lub operacją, jeśli wywiad rodzinny w kierunku zakrzepicy żyłnej i/lub ZP jest ujemny.

ZP — zatorowość płucna

V Leiden stwierdza się także częściej u 15–40% chorych z owrzodzeniami kończyn dolnych w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej. U osób z tym czynnikiem występują również: zakrzepica żył mózgowych, wątrobowych, wrotnej i kończyn

górných. U około połowy nosicieli czynnika V Leiden z zakrzepicą rozwija się niesprowokowana ŻChZZ, ale odnotowuje się ją częściej po operacji, w ciąży lub podczas przyjmowania antykoncepcji hormonalnej. Obecnie dominuje pogląd, że u kobiet

z czynnikiem V Leiden nie obserwuje się częstszego niż w populacji ogólnej występowania utraty ciąży i innych powikłań położniczych.

Odsetek pacjentów z pierwszym epizodem ŻChZZ, u których wykrywa się czynnik V Leiden, w Europie wynosi 20–25%. Wśród osób z nawracającymi niesprowokowanymi incydentami ŻChZZ odsetek ten zwiększa się nawet do 40%. Względne ryzyko ŻŻG i ŻŻP u pacjentów heterozygotycznych pod względem czynnika V Leiden jest zwiększone odpowiednio 4–8 razy i 4 razy. Ryzyko ŻChZZ u nosicieli czynnika V Leiden zwiększa się z wiekiem, osiągając 6-krotność wartości wyjściowej u mężczyzn w wieku  $\geq 70$  lat. U krewnych pierwszego stopnia chorych z ŻChZZ będących nosicielami czynnika V Leiden roczne ryzyko pojawienia się choroby szacuje się na około 0,45% (0,25% w grupie wiekowej 15–30 lat i 1,1% u osób  $> 60$ . rż.). Homozygoty dla czynnika V Leiden mają 50 do 100 razy większe ryzyko ŻChZZ niż populacja ogólna i szacuje się, że ponad 50% takich osób doświadczy w ciągu swojego życia klinicznie istotnego epizodu tej choroby. Obecność czynnika V Leiden nie skraca czasu przeżycia.

Zawał serca związany z zakrzepicą tętnic wieńcowych opisywano częściej u nosicieli czynnika V Leiden, zwłaszcza  $< 50$ . roku życia, także tych z klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak otyłość, palenie papierosów, nadciśnienie lub cukrzyca. Dane na temat związku tej mutacji z zawałem serca są jednak niejednoznaczne. Dostępne dane, w tym duże metaanalizy oraz prospektywne badania obserwacyjne, nie wskazują na związek tej mutacji z udarem niedokrwiennym mózgu, także w podeszłym wieku.

Z małych badań obserwacyjnych wynika, że u dzieci czynnik V Leiden jest powiązany z zawałem mózgu lub zakrzepicą żylną oraz zakrzepicą związaną z cewnikiem w żyłę centralnej.

## Diagnostyka

Do identyfikacji osób z opornością na APC (APCR) typową cechą nosicieli czynnika V Leiden, stosuje się testy krzepnięcia (koagulometryczne) i testy genetyczne. Osoczowe testy krzepnięcia polegają na względnym wydłużeniu czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) lub innych przesiewowych testów krzepnięcia po dodaniu APC. U osób z APCR obserwuje się mniejsze wydłużenie aPTT niż normalnie (typowy wynik  $< 1,8$ ). Pozostałe testy koagulometryczne wykorzystują osocze z niedoborem czynnika V i dostarczają informacji wskazujących na obecność APCR u niektórych chorych z antykoagulantem

toczniowym, u części kobiet w ciąży i chorych ze stanami zapalnymi. Test koagulometryczny wykrywający APCR jest czuły i swoisty. Nieprawidłowo niski wynik oznaczenia APCR może być związany z zakrzepicą żylną, bez względu na obecność lub nie mutacji czynnika V Leiden (możliwe inne genetyczne przyczyny, np. czynnik V Cambridge lub czynnik V Hong Kong), a także z udarem niedokrwiennym. Część ekspertów uważa, że klasyczny test APCR oparty na oznaczeniu aPTT w osoczu pacjenta przynosi istotne informacje i powinno się go wykonywać jako uzupełnienie testu przy użyciu osocza z niedoborem czynnika V. Dzięki testom APCR z użyciem czynnika tkankowego można wykryć nieprawidłowości w zakresie innych składowych układu białka C (np. trombomoduliny), choć znaczenie wyników takich oznaczeń nie jest jasne. Obecność płytek krwi, ich mikrocząstek lub przeciwciał przeciwko APC w osoczu badanym pod kątem APCR za pomocą testów aPTT może prowadzić do wyników fałszywie dodatnich, zatem tylko badanie genetyczne pozwala potwierdzić obecność czynnika V Leiden. Doustne antykoagulanty mogą zakłócać pomiar APCR, utrudniając wykrycie tej nieprawidłowości.

Mutację czynnika V Leiden wykrywa się najczęściej za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR), której produkty poddaje się analizie polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych.

Do badań przesiewowych często używa się testów krzepnięcia osocza, a wyniki pozytywne potwierdza się za pomocą testu PCR, co umożliwia rozróżnienie wariantów heterozygotycznego i homozygotycznego czynnika V Leiden. „Pseudohomozygoty”, które są złożonymi heterozygotami czynnika V Leiden i niedoboru czynnika V (aktywność czynnika V ok. 50%), mają bardzo niskie współczynniki APCR w teście osoczym, ale są heterozygotami w badaniu metodą PCR.

Opisano również ultrazadkie genetycznie uwarunkowane niedobory czynnika V lub jego dysfunkcje, które prowadzą do rodzinnej trombofilii i mogą być diagnozowane w wyspecjalizowanych laboratoriach koagulologicznych i genetycznych. Mutacje te mogą również towarzyszyć mutacji czynnika V Leiden.

## Mutacja genu protrombiny (F2) G20210A

### Charakterystyka

Zastąpienie G przez A wnt 20210 (NM\_000506.5: c.\*97G>A) w regionie 3' UTR genu protrombiny (F2) zwiększa translację i stabilność mRNA

protrombiny, co powoduje zwiększoną syntezę i wydzielanie protrombiny przez hepatocyty. Zwiększone stężenie protrombiny w osoczu, wynoszące średnio 130% wartości prawidłowej u heterozygot, może się bezpośrednio przyczyniać do zwiększonego ryzyka zakrzepicy, za co odpowiadają potencjalnie przynajmniej 3 mechanizmy: zwiększone wytwarzanie trombiny, nasilenie reakcji katalizowanych przez trombinę, np. aktywacji czynników V i XIII oraz upośledzenie fibrynolizy z powodu zwiększonej aktywacji inhibitora fibrynolizy aktywowanego trombiną (TAFI).

### Cechy kliniczne

Mutację genu protrombiny G20210A stwierdza się głównie w populacjach rasy białej: jest najrzadsza w Europie Północnej (1,5–2% populacji ogólnej), a najczęstsza (ok. 5%) w Europie Południowej i na Bliskim Wschodzie. U osób z mutacją genu protrombiny G20210A względne ryzyko ZZG jest zwiększone około 2–5,5-krotnie, a ZZP około 4-krotnie. Stwierdza się ją także u pacjentów z zakrzepicą w nietypowych lokalizacjach, szczególnie zakrzepicą żył wątrobowych, żyły wrotnej i zatok żylnych mózgu; w tej ostatniej lokalizacji obserwowano nawet 10-krotne zwiększenie ryzyka. Doustne środki antykoncepcyjne zwiększają prawdopodobieństwo ŻChZZ u nosicielek tej mutacji (nawet 100-krotnie). Obecność mutacji genu protrombiny G20210A nie skraca czasu przeżycia.

Niejednoznaczne dane wiążą mutację genu protrombiny z udarem niedokrwiennym mózgu (zwłaszcza u kobiet < 40. roku życia) i z zawałem serca. Metaanaliza badań, do której włączono pacjentów z udokumentowanymi incydentami tętnicznymi, wykazała związek tych zdarzeń z protrombiną 20210A, ale głównie u osób w wieku < 55 lat.

### Badania laboratoryjne

Identyfikacja mutacji w nieulegającym transkrypcji regionie 3' genu protrombiny wymaga analizy DNA po amplifikacji odpowiedniego regionu za pomocą PCR. Chociaż stężenie protrombiny w osoczu jest zwiększone o średnio 30%, u części osób utrzymuje się w zakresie wartości referencyjnych, a zatem oznaczenie aktywności protrombiny lub jej antygeny ma zbyt małą czułość, by mogło służyć do wykrywania mutacji. Bezpośrednie doustne antykoagulanty (DOAC), antagoniści witaminy K (VKA) ani inne antykoagulanty nie zakłócają badań genetycznych.

## Niedobór białka C (mutacje genu PROC)

### Charakterystyka

Białko C jest jednym z białek zależnych od witaminy K, jest syntetyzowane w wątrobie i krąży w osoczu jako zymogen proteazy serynowej (APC). Białko C jest aktywowane przez trombinę związaną z trombomoduliną na powierzchni śródbłonna, z dodatkowym przyspieszeniem tej reakcji przez śródbłonkowy receptor białka C (EPCR). APC jest silnym enzymem, który powoduje nieodwracalną inaktywację czynników Va i VIIIa. Białko S jest kofaktorem w tych reakcjach. Zmniejszone stężenie zymogenu białka C osłabia hamowanie wytwarzania trombiny, przyczyniając się do nadkrzepliwości. Ponadto APC hamuje proces zapalny i apoptozę.

Niedobór białka C typu I definiuje się jako jednoczesne zmniejszenie stężenia antygeny w osoczu i aktywności przeciwzakrzepowej, podczas gdy w niedoborze typu II stężenie antygeny w osoczu jest prawidłowe, ale krążące dysfunkcyjne cząsteczki białka C powodują małą wartość aktywności przeciwzakrzepowej.

### Cechy kliniczne

Niedobór heterozygotyczny białka C o autosomalnie dominującym modelu dziedziczenia (MIM: 176 860) występuje u 0,2–0,4% zdrowych osób i u około 4–5% kolejnych pacjentów z potwierdzoną ZZG. Niedobór białka C zwiększa 6–8-krotnie ryzyko ŻChZZ. U osób z niedoborem białka C pierwsze zdarzenie zakrzepowe występuje średnio około 45. roku życia. Pod względem czasu przeżycia heterozygoty z niedoborem białka C nie odbiegają od populacji ogólnej.

Manifestacje tego niedoboru obejmują spektrum od przebiegu w pełni bezobjawowego po masywne zakrzepice w młodym wieku, wykazujące słabą zależność od aktywności i stężenia białka C u dorosłych. ZZG i ZZP są najczęstszymi objawami klinicznymi niedoboru białka C. Szacuje się, że choroba rozwinie się przed 45. rokiem życia u 50% heterozygot z rodzin, w których pojawiła się ŻChZZ, a w połowie przypadków nie poprzedzi jej żadna inna identyfikowalna przyczyna. Metaanalizy badań obserwacyjnych sugerują częstsze występowanie incydentów tętnicznych, w tym udaru niedokrwiennego u osób z niedoborem białka C.

Niedobór białka C o recesywnym modelu dziedziczenia (MIM: 612304) ze stężeniem białka C < 1% wartości prawidłowych powoduje noworodkową płamicę piorunującą i masywną zakrzepicę u dotkniętych nią niemowląt. Martwica skóry u osób z niedoborem białka C leczonych

warfaryną lub acenokumarolem występuje obecnie rzadko, najczęściej na tułowiu, częściej u osób z otyłością. U takich osób stosowanie VKA szybko prowadzi do zmniejszenia aktywności białka C do bardzo małych wartości z powodu krótkiego okresu półtrwania białka C (ok. 8 godz.). Ponieważ okres półtrwania protrombiny, czynnika IX i czynnika X jest znacznie dłuższy niż białka C, a czynnika VII — porównywalny z białkiem C, na początku terapii VKA może wystąpić przemijający stan nadkrzepliwości, czego wyrazem może być właśnie martwica skóry. Wtedy VKA trzeba niezwłocznie odstawić i wdrożyć heparynę.

### Badania laboratoryjne

Aktywność białka C najczęściej ocenia się obecnie za pomocą testów z użyciem substratów chromogennych. Wykonuje się także ocenę aktywności białka C testami koagulometrycznymi opartymi na pomiarze aPTT lub aktywności czynnika Xa. Inną metodą oceny jest test aktywności białka C, w którym do aktywacji białka C wykorzystuje się wysoce specyficzną proteazę Protac z jadu węża *Agkistrodon contortrix*. Testy immunologiczne służą do odróżnienia niedoboru typu I (zmniejszenie stężenia antygeny i aktywności) od niedoboru typu II (prawidłowe stężenie antygeny i zmniejszona aktywność). Stężenie białka C zwiększa się wraz z wiekiem (4% na dekadę).

Aktywność białka C < 70% normy (przy niestosowaniu VKA, bez obecności niedoboru witaminy K ani zaawansowanej choroby wątroby) sugeruje jego niedobór, ale oznaczenie zawsze należy powtórzyć po minimum miesiącu od pierwszego pomiaru i w razie nieprawidłowego wyniku rozważyć jego oznaczenie u krewnych pierwszego stopnia. DOAC nie zakłócają pomiaru białka C metodą chromogenną, ale wpływają na wyniki testów koagulometrycznych, które zakłócają także heparyny.

Rozpoznanie dziedzicznego niedoboru białka C (podobnie jak białka S, p. niżej) u chorych otrzymujących VKA jest szczególnie trudne. Stężenia antygeny białka C można porównać ze stężeniami antygeny innych czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, ale tylko wtedy, gdy zostaną ustalone dokładne zakresy kontrolne dla stosunku białka C do 2 innych czynników zależnych od witaminy K. W większości sytuacji do ustalenia wiarygodnego rozpoznania niezbędny jest co najmniej 2-tygodniowy okres po odstawieniu warfaryny lub acenokumarolu (ewentualnie czasowe przejście na heparynę drobnocząsteczkową [HDCz]). Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia warfaryną przed

uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy skóry wywołanej przez warfarynę u chorych, u których później stwierdzi się niedobór białka C. W przypadku rozpoznania noworodkowej plamicy piorunującej należy objąć badaniami rodziców dziecka. Wykrycie mutacji w genie *PROC* potwierdza wrodzony charakter niedoboru tego białka, a dotąd opisano ponad 500 takich mutacji.

### Niedobór białka S (mutacje genu *PROS1*)

#### Charakterystyka

Białko S jest jednym z syntezowanych w wątrobie białek układu krzepnięcia zależnych od witaminy K i pełni funkcję kofaktora inaktywacji cz. Va i cz. VIIIa przez APC. Białko S odwracalnie wiąże się z białkiem wiążącym czynnik dopełniacza C4b w osoczu (C4BP). W warunkach prawidłowych około 60% białka S wiąże się z C4BP, a 40% krąży w postaci wolnej, która działa jako kofaktor dla APC. W konsekwencji zmniejszone stężenie wolnego białka S może osłabiać hamowanie wytwarzania trombiny i sprzyjać stanom nadkrzepliwości.

Mutacje genu *PROS1* prowadzące do ilościowego lub jakościowego niedoboru białka S można dziedziczyć w sposób autosomalnie dominujący (MIM: 612336) lub recesywny (MIM: 614514). Niedobór białka S typu I definiuje się jako równoległe zmniejszenie stężenia antygeny i aktywności antykoagulantu w osoczu. Niedobór typu II, który jest związany z krążącymi dysfunkcyjnymi cząsteczkami, stwierdza się, jeśli prawidłowemu stężeniu wolnego antygeny białka S w osoczu towarzyszy zmniejszona aktywność przeciwzakrzepowa. W niedoborze typu III stwierdza się z kolei zmniejszone stężenie wolnego białka S, podczas gdy całkowite stężenie antygeny białka S mieści się zwykle w zakresie od zmniejszonego do prawidłowego. Opisano ponad 450 różnych mutacji genu *PROS1* powodujących niedobór białka S.

#### Cechy kliniczne

Niedobór białka S obserwuje się u 2–3% niewyselekcjonowanych chorych na ŻChZZ. Większą chorobowość obserwuje się u osób w wieku < 50 lat oraz u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tej choroby. Wobec trudności diagnostycznych szacuje się, że u chorych z niedoborem białka S ryzyko rozwoju ŻChZZ jest zwiększone 1,5–10-krotnie i dobrze koreluje ze stężeniem białka S we krwi. ŻŻG i zator tętnicy płucnej są najczęstszymi postaciami zakrzepicy

związanej z niedoborem białka S, chociaż stosunkowo często obserwuje się ZZP i zakrzepicę w nietypowych miejscach. Połowa przypadków to incydenty niesprovokowane. Zakrzepica tętnicza, zwłaszcza udary niedokrwienne mózgu, opisywano u osób z niedoborem białka S, szczególnie u tych, u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (np. palenie tytoniu). U otyłych chorych z niedoborem białka S, u których stwierdzono bardzo małe stężenie tego białka, opisywano, choć bardzo rzadko martwicę skóry wywołaną przez warfarynę, najczęściej w obrębie tułowia.

U bezobjawowych krewnych chorych z niedoborem białka S ŻChZZ występowała z częstością 0,7–2,2% rocznie, w tym w 50% przypadków w stanach zwiększonego ryzyka zakrzepowego (np. po operacji lub w czasie antykoncepcji hormonalnej).

### Badania laboratoryjne

W badaniach przesiewowych pacjentów z podejrzeniem niedoboru białka S wykorzystuje się obecnie oznaczenie stężenia wolnego antygeny białka S. Zakresy referencyjne różnią się w zależności od płci i wieku. Do oznaczenia stężenia wolnego antygeny białka S można zastosować przeciwciała monoklonalne specyficzne dla wolnego białka S. Dostępne testy czynnościowe białka S mierzą aktywność antykoagulacyjną kofaktora APC przy użyciu osocza pozbawionego białka S jako substratu. Ocena całkowitej i wolnej aktywności białka S i stężenia całkowitego białka S powinna pozwolić na rozpoznanie typu niedoboru. Niedobory typów I i III mogą być fenotypowymi wariantami tej samej choroby, wiadomo bowiem, że u różnych nosicieli tej samej mutacji genu *PROS1* w obrębie jednej rodziny wyniki laboratoryjne mogą wskazywać na niedobory obu typów. Niedobór typu II, który rozpoznaje się, gdy stężenie antygeny wolnego białka S jest prawidłowe, a aktywność białka S zmniejszona, występuje rzadko (ok. 5% wszystkich osób z niedoborem tego białka). U zdrowych osób obserwuje się silną korelację między stężeniem wolnego antygeny białka S a aktywnością antykoagulacyjną. Dolna granica normy dla stężenia wolnego białka S jest mniejsza u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio do 55–60% w porównaniu z 65–70%), choć według niektórych producentów zestawów do oznaczeń tego parametru można przyjąć identyczne zakresy wartości referencyjnych.

Białko S jest niezwykle wrażliwe na zmiany hormonalne zależne od fazy cyklu menstruacyjnego. Niewielkie niedobory białka S są często nabyte. Doustne środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza zmniejszają stężenie białka S w oso-

czu. Zmniejszone stężenia wolnego białka S są typowe dla ciąży (ze zmniejszeniem nawet do 30%), występują również u osób przyjmujących VKA, w rozsianym wykrzepianiu wewnątrznaczyniowym, chorobach wątroby, zespole nerczycowym, stanach zapalnych oraz świeżej zakrzepicy. Niedobór białka S może wystąpić u osób z autoprzeciwciałami przeciwko białku S, na przykład po zakażeniach wirusowych lub w chorobach autoimmunologicznych.

DOAC nie zakłócają pomiaru stężenia wolnego białka S, ale zakłócają wyniki testów koagulometrycznych.

Zmniejszone stężenie białka S należy zawsze ponownie potwierdzić po upływie przynajmniej miesiąca od pierwszego oznaczenia; u chorych leczonych warfaryną lub acenokumarolem należy przejść na HDCz i po 7–14 dniach pobrać materiał do badania bezpośrednio przed kolejnym wstrzyknięciem HDCz. Testowanie członków rodziny jest bardzo przydatne. Pewne rozpoznanie wrodzonego niedoboru białka S można ustalić przy użyciu metod PCR, choć diagnostyka jest trudna i często wymaga technik sekwencjonowania nowej generacji oraz eksperckiej interpretacji wyników.

### Niedobór antytrombiny (mutacje genu *SERPINC1*)

#### Charakterystyka

Antytrombina jest inhibitorem proteaz osocza, który neutralizuje trombinę oraz czynniki Xa, IXa i XIa przez nieodwracalne tworzenie kompleksów 1:1 w reakcjach przyspieszanych przez heparynę lub siarczan heparanu na powierzchniach śródbłonna. Niedobór antytrombiny osłabia fizjologiczne hamowanie krzepnięcia i powoduje stan nadkrzepliwości. Antytrombina odpowiada za 80% aktywności przeciwtrrombinowej osocza.

Genetycznie uwarunkowany niedobór antytrombiny (MIM: 613118, mutacje genu *SERPINC1*) może być dziedziczony autosomalnie dominująco lub recesywnie. Klinicznie i laboratoryjnie dzieli się na dwa typy. Typ I definiuje się jako zmniejszenie zarówno stężenia antygeny, jak i jego aktywności badanej przy nieobecności lub w obecności heparyny. Niedobór typu II stwierdza się, jeśli prawidłowemu stężeniu antygeny towarzyszą defekty wpływające albo na centrum aktywne inhibitora (tworzące kompleks z miejscem aktywnym docelowego enzymu), albo na miejsce wiązania heparyny przez inhibitor (pośredniczące w zależnym od heparyny wzmocnieniu aktywności antytrombiny). Niedobór antytrombiny typu II dzieli się dalej



na: typ IIa z mutacjami wpływającymi na miejsce reaktywne, typ IIb obejmujący mutacje w miejscu wiązania heparyny i typ IIc obejmujący plejotropową grupę mutacji. Dotąd opisano około 500 mutacji związanych z niedoborem antytrombiny.

Ciężki niedobór antytrombiny (<5% normy) jest rzadki, obejmuje zwykle niedobór typu IIb i wiąże się z występowaniem zakrzepicy żyłnej i tętniczej już w pierwszych latach życia.

Niedobór antytrombiny typu I występuje u 0,02% osób w populacji ogólnej, a typu II u 0,2% osób poddawanych badaniom przesiewowym.

### Cechy kliniczne

Niedobór antytrombiny występuje u około 1–3% niewyselekcjonowanych pacjentów w wieku < 70 lat z pierwszą obiektywnie udokumentowaną zakrzepicą żylną. Częstość występowania jest większa (> 5%) u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym ŻChZZ, zwłaszcza gdy incydenty wystąpiły < 40. roku życia. Ogółem ryzyko ŻChZZ, najczęściej zakrzepicy z ZP lub bez niej, u pacjentów z niedoborem antytrombiny jest 10–20 razy większe niż w populacji ogólnej. Nie ma dowodów na różnice w nasileniu objawów ŻChZZ między pacjentami z heterozygotycznymi defektami typu I a pacjentami z mutacjami typu II obejmującymi miejsce wiązania trombiny. U pacjentów z mutacjami typu II miejsca wiązania heparyny ryzyko zakrzepicy jest mniejsze niż w innych postaciach tego niedoboru, ale warianty bialleliczne są związane z dużym ryzykiem ŻChZZ.

Zakrzepica żylna kończyn dolnych, która występuje we wczesnym wieku, jest najczęstszym objawem niedoboru antytrombiny. Niedobór antytrombiny opisywano u chorych z zakrzepicą w nietypowych miejscach, takich jak żyły krezkowe, wątrobowe lub zatoki żyłne mózgu. Zakrzepica tętnic występuje rzadko (ok. 1% chorych z tym niedoborem). U prawie 70% pacjentów do pierwszego epizodu zakrzepowego dochodzi przed 35. rokiem życia, a u 85% przed 50. rokiem życia. Niedobór antytrombiny zwiększa ryzyko niepowodzeń położniczych, w tym poronień oraz zaburzeń rozwoju wewnątrzmacicznego płodu. Udar niedokrwienny mózgu obserwuje się u 1–7% chorych z potwierdzonym niedoborem antytrombiny. Całkowity niedobór antytrombiny uznaje się za cechę letalną.

U niektórych pacjentów z niedoborem antytrombiny obserwowano oporność na przeciwzakrzepowe działanie heparyny. Zarówno ostra zakrzepica, jak i kilkudniowa terapia heparyną mogą zmniejszyć stężenie antytrombiny, czasami nawet do  $\leq$  50% normy (zwykle do 65–80%), co

może prowadzić do błędnego rozpoznania wrodzonego niedoboru antytrombiny. Inne stany nabyte związane ze zmniejszeniem stężenia antytrombiny obejmują chorobę wątroby, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, zespół nerczycowy, leczenie asparaginazą i stan przedrzucawkowy.

Prospektywne badania bezobjawowych krewnych chorych z niedoborem antytrombiny wykazały, że częstość występowania zakrzepicy żyłnej wynosiła 4% rocznie. Panuje pogląd, że stanowi on najsilniejszą wrodzoną trombofilie.

Wykazano także, że aktywność antytrombiny mieszcząca się w zakresie 70–80% wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ w porównaniu z aktywnością około 100%.

### Badania laboratoryjne

W większości laboratoriów w testach służących do oceny aktywności antytrombiny stosuje się obecnie czynnik Xa lub trombinę bydlęcą, aby uniknąć hamującego wpływu kofaktora heparyny II na ludzką trombinę. Eksperti International Society on Thrombosis and Haemostasis zalecają, aby to test z użyciem trombiny był testem pierwszego wyboru w diagnostyce tego niedoboru. Testy przesiewowe na niedobór antytrombiny wykorzystują substrat chromogenny do oceny aktywności tego białka. Testy przeprowadza się w obecności heparyny, ponieważ defekty mogą obejmować centrum reaktywne inhibitora lub miejsce wiązania heparyny. W razie uzyskania nieprawidłowych wyników w badaniach początkowych w celu scharakteryzowania nieprawidłowości należy ocenić zdolność inhibitora do neutralizacji trombiny przy nieobecności heparyny (postępująca aktywność antytrombiny), jest to jednak badanie mało dostępne. Wartości referencyjne antytrombiny w osoczu u zdrowych osób zwykle obejmują zakres 80–116%. Oznaczenia stężenia antygeny antytrombiny, na przykład metodą nefelometryczną lub testem ELISA, służą do rozróżnienia typów I i II. Immunoelektroforeza krzyżowa z użyciem przeciwciała antytrombiny w obecności i przy nieobecności heparyny może pomóc w identyfikacji defektów w miejscu wiążącym heparynę. U chorych z niedoborem typu I i u wielu osób z zaburzeniami typu II obejmującymi miejsce wiązania trombiny aktywność antytrombiny mieściła się w zakresie 40–60%. Wartości w przedziale 60–80% mogą wynikać z innych niedoborów typu II, ale często są spowodowane nabytym niedoborem antytrombiny. Rzadką przyczyną zmniejszonej aktywności antytrombiny są zaburzenia glikozylacji tego białka, cecha najczęściej wrodzona, ale opisywana także u osób nadużywających alkoholu.

W razie uzyskania nieprawidłowego wyniku należy powtórzyć oznaczenie aktywności antytrombiny po miesiącu od pierwszego oznaczenia i w miarę możliwości objąć badaniami rodzinę chorego.

DOAC mogą zakłócać pomiar aktywności antytrombiny: u leczonych dabigatranem uzyskuje się wyniki zawyżone w teście z użyciem trombiny i wiarygodne w teście z użyciem czynnika Xa, u leczonych rywaroksabanem lub apiksabanem odwrotnie. Wpływ ten jest jednak zwykle niewielki i może mieć znaczenie głównie w typie II niedoboru antytrombiny. Aby zapewnić wiarygodność testu niezbędna jest minimum 24-godzinna przerwa od ostatniej dawki DOAC (przy prawidłowej czynności nerek).

Pewne rozpoznanie wrodzonego niedoboru antytrombiny można ustalić na podstawie badań genetycznych, są one jednak w Polsce mało dostępne.

### Wskazania do diagnostyki

Szczegółowe zalecenia przedstawiono wcześniej w tabeli 2, jednak pewne kwestie wymagają komentarza, przedstawionego poniżej.

Przed zajściem w ciążę lub zastosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych należy rozważyć przebadanie kobiet bezobjawowych, które są krewnymi 1. stopnia chorych na trombofilie, w kierunku konkretnej jednostki występującej u probanda. W razie stwierdzenia niedoborów białka C, białka S lub antytrombiny u probanda zaleca się przebadanie krewnych 1. stopnia.

Zlecenie objęcia najbliższych krewnych chorych na trombofilie badaniem pod kątem czynnika V Leiden i mutacji protrombiny G20210A jest kontrowersyjne. Zwolennicy oznaczania tych parametrów argumentują, że istnieje 50-procentowa szansa na znalezienie tego samego genotypu u najbliższych krewnych i 2,5-procentowa szansa na znalezienie homozygotycznego wariantu tej mutacji lub podwójnej heterozygotyczności czynnika V Leiden i protrombiny 20210A u rodzeństwa, ponieważ jedno z rodziców jest nosicielem obligatoryjnym, a u drugiego ryzyko nosicielstwa jednej z tych cech ocenia się na 1:10 (u rasy białej). Choć u heterozygot pod względem tych 2 częstych polimorfizmów roczną zapadalność na zakrzepicę szacuje się na < 0,7%, w okresie 30–40 lat skumulowana zapadalność staje się znacząca i można ją zmniejszyć dzięki odpowiedniej profilaktyce. U homozygot i podwójnych heterozygot ryzyko jest znacznie większe. Przeciwnicy testów twierdzą, że niepokój spowodowany stygmatyzacją, problemami z ubezpieczeniem zdrowotnym (przede wszystkim

w USA) i kosztami jest zbyt duży. Szacuje się, że ponad 95% nosicieli czynnika V Leiden lub mutacji protrombiny nie doświadczy incydentu ŻChZZ w ciągu całego swojego życia.

Większość ekspertów uważa, że zanim zleci się badania w kierunku trombofilii, należy uwzględnić preferencje pacjenta po przedstawieniu mu argumentów za i przeciw. Pacjenci powinni uczestniczyć w podejmowaniu decyzji o wykonaniu badania. Mocnym argumentem za taką diagnostyką jest obciążony wywiad rodzinny w kierunku ŻChZZ, zwłaszcza z udokumentowanymi incydentami zakończonymi zgonem lub występującymi w młodym wieku.

Dominuje pogląd, że badanie w kierunku trombofilii nie jest konieczne u osób, u których wystąpiła zakrzepica żył dystalnych po urazie lub operacji, ponieważ odsetek nawrotów w tej grupie jest bardzo mały (1,5% rocznie). Pod kątem trombofilii nie powinno się też badać pacjentów, u których zdarzenie było związane z aktywną chorobą nowotworową lub wystąpiło po wszczepieniu urządzenia (np. kardiostymulatora).

Badanie osób w wieku > 50 lat, u których wystąpiła niesprowokowana ŻChZZ lub zdarzenie było związane ze stosowaniem modulatorów receptora estrogenowego, budzi kontrowersje.

U osób < 50. roku życia, u których doszło do zakrzepicy tętniczej mimo braków czynników ryzyka miażdżycy lub cech miażdżycy czy innych chorób mogących powodować takie incydenty (np. zawał serca, udar mózgu lub zator tętnic obwodowych), powinno się rozważyć taką diagnostykę przy indywidualizacji podejścia. Nie jest jasne, czy trombofilia ma wpływ na strategię leczenia i rokowanie w takich sytuacjach, jeśli u pacjenta lub w jego rodzinie nie stwierdzono incydentów ŻChZZ.

### Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w trombofilii wrodzonej

Zalecenia dotyczące profilaktyki u osób z trombofilia zebrano w tabeli 3.

Chorym z ŻChZZ należy zalecić redukcję masy ciała (jeśli to konieczne), unikanie unieruchomienia, odwodnienia, urazów oraz zaprzestanie stosowania estrogenów (u kobiet) i palenia tytoniu (jeśli dotyczy). Po rozpoznaniu trombofilii wrodzonej pacjent musi zostać poinformowany o tym fakcie, a także o ryzyku zakrzepicy (podczas operacji, długiej podróży samolotem, ciąży, urazu), ryzyku krwawienia podczas leczenia przeciwzakrzepowego, implikacjach rodzinnych i wskazaniach do tromboprofilaktyki w sytuacjach wysokiego ryzyka ŻChZZ. Wskazana jest regularna kontrola ambula-

**Tabela 3.** Zalecenia dotyczące profilaktyki u osób trombofilią

Lp.	Zalecenie
1	Zalecamy stosowanie tromboprofilaktyki za pomocą HDCz w czasie ciąży i porodu u kobiet z udokumentowanym niedoborem antytrombiny, białka C lub białka S bądź homozygotycznym wariantem czynnika V Leiden lub protrombiny 20210A bądź trombofilii złożonych.
2	Zalecamy rozważenie zastosowania farmakologicznej tromboprofilaktyki w czasie ciąży i porodu u kobiet z heterozygotycznym wariantem czynnika V Leiden lub protrombiny 20210A bez przebytego incydentu zakrzepowego, zwłaszcza jeśli występują dodatkowe czynniki zwiększające ryzyko zakrzepicy żyłnej i/lub ZP.
3	Sugerujemy rozważenie tromboprofilaktyki za pomocą HDCz u osób z trombofilią wrodzoną bez udokumentowanego incydentu zakrzepowo-zatorowego, którzy nie są leczeni przeciwkrzepliwie, jeśli występuje u nich zwiększone ryzyko rozwoju zakrzepicy żyłnej i/lub ZP.

HDCz — heparyna drobnocząsteczkowa; ZP — zatorowość płucna

toryjna chorych z ŻChZZ i trombofilią wrodzoną w celu oceny efektów działań profilaktycznych oraz poinformowania chorego o nowych możliwościach terapeutycznych, w tym potencjalnych korzyściach ze stosowania DOAC. W przypadku występowania dużych żyłaków jako czynnika sprzyjającego ZZP zajętej kończyny należy rozważyć operację lub inne metody terapii w osłonie odpowiedniej profilaktyki heparyną.

HDCz należy podawać w dawkach profilaktycznych po operacji, po złamaniu kości kończyn dolnych i innych dużych urazach, w czasie ciąży (p. tab. 3 — zalecenia 1 i 2) i przez 6 tygodni po porodzie, w okresach unieruchomienia oraz przed długą podróżą samolotem (> 4 godz.). U kobiet z niedoborem antytrombiny, zwłaszcza z ŻChZZ, należy rozważyć użycie koncentratu antytrombiny podczas operacji oraz w ciąży i w okresie okołoporodowym.

Profilaktyczna terapia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi zwykle nie jest uzasadniona u osób bez incydentu zakrzepowego w wywiadzie, u których wykryto trombofilie w ramach poradnictwa rodzinnego lub z innego powodu. W tym przypadku ryzyko krwawienia może przewyższać ryzyko związane z zakrzepicą. Sugeruje się jednak, że w okresach zwiększonego ryzyka ŻChZZ profilaktyka przeciwzakrzepowa (najczęściej z użyciem HDCz) zmniejsza częstość występowania ŻChZZ.

U kobiet z niedoborem naturalnych antykoagulantów, ale bez ŻChZZ, u których wystąpiły niepowodzenia położnicze, takie jak utrata płodu, powinno się rozważyć włączenie HDCz w ciąży, co zgodnie z wynikami małych badań obserwacyjnych poprawia rokowanie. Eksperti sugerują stosowanie profilaktyki HDCz przez cały okres ciąży i 6 tygodni po porodzie u kobiet z trombofilią, które ≥ 2-krotnie poroniły, urodziły martwe dziecko lub przeszły stan przedrzucawkowy. Decyzje powin-

no się podejmować indywidualnie, uwzględniając preferencje pacjentek.

W ciąży nie należy stosować DOAC.

### Antykoncepcja hormonalna

Trombofilia wrodzona nie stanowi *per se* przeciwwskazania do doustnej antykoncepcji hormonalnej ani menopauzalnej terapii hormonalnej u kobiet, które nie przeżyły incydentu zakrzepowo-zatorowego (przebycie incydentu jest przeciwwskazaniem do stosowania estrogenów), ale zaleca się dużą ostrożność i nadzór nad takimi pacjentkami. Incydenty zakrzepowe w rodzinie, zwłaszcza w młodym wieku, są argumentem, aby odradzać doustne stosowanie środków antykoncepcyjnych u bezobjawowych kobiet, zwłaszcza z niedoborami naturalnych antykoagulantów lub homozygotycznymi wariantami mutacji prozakrzepowych. Preferowane są systemy wewnątrzmaciczne. Roczne ryzyko zgonu z powodu ZP u nosicielek czynnika V Leiden szacuje się w Europie na 14 przypadków na 100 tys. kobiet w porównaniu z 3 przypadkami na 100 tys. kobiet niemających tej mutacji. Ryzyko ŻChZZ zwiększają: palenie tytoniu, otyłość oraz stany zwiększonego ryzyka zakrzepowego (np. po urazie). Przed podjęciem decyzji o wyborze antykoncepcji hormonalnej powinno się poinformować pacjentkę o ryzyku zakrzepowym i sposobach jego zmniejszenia i uwzględnić jej preferencje. Stosowane niekiedy oznaczenia stężenia dimeru D po rozpoczęciu antykoncepcji (po ok. 1 mies.) w celu oceny prozakrzepowego działania hormonów płciowych mają w tej sytuacji klinicznej ograniczoną wartość rokowniczą.

### Leczenie

U każdego chorego z trombofilią wrodzoną, podobnie jak u chorego bez niej, u którego wystąpiły 2 udokumentowane niesporowokowane incydenty ŻChZZ, istnieją silne wskazania do bezterminowej

**Tabela 4.** Dawkowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów u chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) i trombofilią wrodzoną

Antykoagulant	Terapia początkowa	Leczenie (do 3–6 mies.)	Prewencja wtórna (po 3–6 mies.)
Apiksaban	2 × 10 mg/d. przez 7 dni	2 × 5 mg/d., bez zmniejszenia dawki	2 × 2,5 mg/d. lub 2 × 5 mg/d. w przypadku dużego ryzyka nawrotu <sup>a</sup>
Dabigatran	2 × 150 mg/d. po ≥ 5 dniach leczenia heparyną niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową	2 × 150 mg/d. <sup>b</sup>	2 × 150 mg/d. (brak określonych kryteriów zmniejszania dawki) <sup>c</sup>
Rywaroksaban	2 × 15 mg/d. przez 21 dni	1 × 20 mg/d., bez zmniejszenia dawki <sup>d</sup>	1 × 10 mg/d. lub 1 × 20 mg/d. <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL): sugerowane dawkowanie u osób bardzo otyłych, z nawracającymi incydentami zakrzepowo-zatorowymi, z niedoborem antytrombiny, z ≥ 2 trombofiliami wrodzonymi itp.

<sup>b</sup>ChPL: 2 × 110 mg/d. u osób ≥ 80. rż., przyjmujących jednocześnie werapamil, obciążonych zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego.

<sup>c</sup>ChPL: 2 × 110 mg/d. u osób ≥ 80. rż., przyjmujących jednocześnie werapamil.

<sup>d</sup>ChPL: 15 mg/d., jeśli ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko nawrotowej ŻChZZ.

antykoagulacji; wyjątkiem są osoby z nawracającymi poważnymi krwawieniami, których przyczyny nie można ustalić i/lub wyleczyć. Większość chorych z trombofilią wrodzoną po pierwszym incydencie ŻChZZ powinna być leczona zgodnie z aktualnymi zaleceniami dla całej populacji chorych z ŻChZZ niesprowokowaną lub związaną ze słabym czynnikiem sprawczym. U większości chorych z trombofilią wrodzoną powinno się zastosować przewlekłe leczenie DOAC (w Polsce: apiksabaniem, dabigatranem i rywaroksabanem) — jest to obecnie terapia preferowana głównie z powodu mniejszego ryzyka poważnego krwawienia (tab. 4).

U większości chorych z trombofilią wrodzoną, czyli nosicieli czynnika V Leiden lub mutacji protrombiny G20210A (warianty heterozygotyczne), można w prewencji wtórnej zredukować dawkę apiksabanu lub rywaroksabanu. Po upływie 6 miesięcy od ŻChZZ pełną dawkę DOAC powinno się rozważyć u osób, u których doszło do nawrotu ŻChZZ w czasie antykoagulacji oraz u pacjentów z ŻP pośredniego lub wysokiego ryzyka zgonu, z nadciśnieniem płucnym i ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka nawrotu ŻChZZ (np. otyłością dużego stopnia). Ekspertki sugerują, aby u chorych po ŻChZZ leczonych DOAC z niedoborem antytrombiny i u homozygot czynnika V Leiden lub mutacji protrombiny G20210A (lub innych, u których ryzyko nawrotu choroby ocenia się jako wysokie), przewlekłą antykoagulację prowadzić za pomocą pełnych dawek DOAC, redukując je w przypadku powikłań krwotocznych lub preferencji pacjenta. Alternatywą jest stosowanie VKA (warfaryna lub acenokumarol w Polsce) z docelowym INR 2–3 (np. z powodu niskich kosztów takiego leczenia).

W razie nawrotu ŻChZZ w czasie leczenia eksperti zalecają włączenie terapeutycznych dawek heparyn przez okres ≥ 4 tygodni (lub włączyć o 20% większą dawkę HDCz, jeśli incydent wystąpił podczas stosowania tego leku), a następnie przejście na leki doustne, zwykle inny lek z grupy DOAC (typowo w pełnej dawce) lub VKA; tę drugą opcję preferuje się u osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka nawrotu ŻChZZ, u których łatwy dostęp do oznaczenia INR może ułatwić prowadzenie przewlekłego leczenia.

Nie zaleca się rutynowo przewlekłej (> 3 mies.) antykoagulacji po pierwszym incydencie ŻChZZ związanym z dużym urazem lub operacją, jeśli współistnieje wrodzona trombofilia. Można ją jednak rozważyć, jeśli preferencje pacjenta przemawiają za wdrożeniem prewencji wtórnej przy akceptacji ryzyka poważnego krwawienia na poziomie 0,5–2% na rok. Sugeruje się taką strategię w niedoborze antytrombiny, u homozygot czynnika V Leiden lub mutacji protrombiny G20210A zwłaszcza po zatorze płucnym pośredniego lub wysokiego ryzyka zgonu.

Decyzja o bezterminowej antykoagulacji u chorych po ŻChZZ z trombofilią wrodzoną musi być zindywidualizowana i podlegać okresowej ocenie pod kątem powikłań takiej strategii.

Aktualne dane nie wskazują, aby trombofilia wrodzona wiązała się z mniejszą skutecznością leków z grupy DOAC po niesprowokowanym incydencie ŻChZZ, ale należy uwzględnić istotne ryzyko nawrotu podczas nieregularnego stosowania leków o około 12-godzinnym okresie półtrwania efektu antykoagulacyjnego. Konieczne jest zatem poinformowanie pacjenta (najlepiej w formie zarówno ustnej, jak i pisemnej) o znaczeniu regularnego stosowania leków przeciwwkrzepliwych, zasadach

przerywania leczenia przed drobnymi zabiegami inwazyjnymi i w razie powikłań krwotocznych o małym lub umiarkowanym nasileniu.

Nie stosuje się przewlekłej antykoagulacji u bezobjawowych osób, u których przypadkowo wykryto wrodzoną trombofilie. Należy rozważyć tromboprofilaktykę z użyciem typowych dawek HDCz w stanach zwiększonego ryzyka wystąpienia ŻChZZ (np. po dużych operacjach, urazach i w czasie ciąży [p. tab. 3 — zalecenia 1 i 2]), zwłaszcza u osób z niedoborem naturalnych antykoagulantów.

Aktualne stanowisko powinno się traktować jako opinię ekspertów, pamiętając, że zawarte w nim wskazówki pomocne w praktyce lekarskiej będą wymagały aktualizacji wraz z pojawieniem się nowych wyników badań.

### Konflikt interesów

**Krzysztof Chojnowski** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Pfizer i Sanofi.

**Anna Klukowska** — brak.

**Paweł Łąguna** — brak.

**Magdalena Łętowska** — brak.

**Andrzej Mital** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Pfizer i Bayer.

**Wojciech Młynarski** — brak.

**Jacek Musiał** — brak.

**Maria Podolak-Dawidziak** — brak.

**Jacek Trelński** — brak.

**Anetta Undas** — uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Pfizer, Bayer and Boehringer Ingelheim.

**Tomasz Urasiński** — brał udział w badaniach klinicznych oraz otrzymywał wynagrodzenie za konsultacje i wygłoszone wykłady od firmy Sanofi.

**Jerzy Windyga** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Alfasigma, Bayer, Pfizer, Sanofi.

**Joanna Zdziarska** — uczestniczyła w badaniach klinicznych i/lub otrzymywała wynagrodzenie za konsultacje i wygłoszone wykłady od firmy Sanofi.

### Piśmiennictwo

- Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1): 1–9, doi: [10.1182/asheducation-2016.1.1](https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.1), indexed in Pubmed: [27913455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913455/).
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018; 132(1): e18–e34, doi: [10.1097/AOG.0000000000002703](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002703), indexed in Pubmed: [29939939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939939/).
- Arachchillage DRJ, Makris M. Inherited thrombophilia and pregnancy complications: should we test? *Semin Thromb Hemost*. 2019; 45(1): 50–60, doi: [10.1055/s-0038-1657782](https://doi.org/10.1055/s-0038-1657782), indexed in Pubmed: [29864774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864774/).
- De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013; 110(4): 697–705, doi: [10.1160/TH13-01-0011](https://doi.org/10.1160/TH13-01-0011), indexed in Pubmed: [23846575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23846575/).
- Romiti GF, Corica B, Borgi M, et al. Inherited and acquired thrombophilia in adults with retinal vascular occlusion: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(12): 3249–3266, doi: [10.1111/jth.15068](https://doi.org/10.1111/jth.15068), indexed in Pubmed: [32805772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805772/).
- Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev*. 2014; 28(3): 123–133, doi: [10.1016/j.blre.2014.03.005](https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.03.005), indexed in Pubmed: [24768093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768093/).
- Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost*. 2015; 114(5): 885–889, doi: [10.1160/TH15-02-0141](https://doi.org/10.1160/TH15-02-0141), indexed in Pubmed: [26018405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26018405/).
- Martinelli I, Stefano VDe, Mannucci P. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. 2014; 11(3): 140–156, doi: [10.1038/nrcardio.2013.211](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.211), indexed in Pubmed: [24419261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419261/).
- Moran J, Bauer KA. Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias. *Blood*. 2020; 135(5): 344–350, doi: [10.1182/blood.2019000917](https://doi.org/10.1182/blood.2019000917), indexed in Pubmed: [31917425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917425/).
- Omran SS, Hartman A, Zakai NA, et al. Thrombophilia testing after ischemic stroke: why, when, and what? *Stroke*. 2021; 52(5): 1874–1884, doi: [10.1161/STROKEAHA.120.032360](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032360), indexed in Pubmed: [33874743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33874743/).
- Darlow J, Mould H. Thrombophilia testing in the era of direct oral anticoagulants. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21(5): e487–e491, doi: [10.7861/clinmed.2020-1008](https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-1008), indexed in Pubmed: [34493545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34493545/).
- Bertoletti L, Benhamou Y, Béjot Y, et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev*. 2018; 32(4): 272–279, doi: [10.1016/j.blre.2018.01.002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.01.002), indexed in Pubmed: [29402471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402471/).
- Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 154–164, doi: [10.1007/s11239-015-1316-1](https://doi.org/10.1007/s11239-015-1316-1), indexed in Pubmed: [26780744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780744/).
- Campello E, Spiezia L, Simioni P. Diagnosis and management of factor V Leiden. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9(12): 1139–1149, doi: [10.1080/17474086.2016.1249364](https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1249364), indexed in Pubmed: [27797270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797270/).
- Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59(3): 487–497, doi: [10.1097/GRF.0000000000000226](https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000226), indexed in Pubmed: [27427827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427827/).
- Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 49(4): 618–629, doi: [10.1007/s11239-020-02090-y](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02090-y), indexed in Pubmed: [32248336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248336/).
- Alameddine R, Nassabein R, Le Gal G, et al. Diagnosis and management of congenital thrombophilia in the era of direct oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2020; 185: 72–77, doi: [10.1016/j.thromres.2019.11.008](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.008), indexed in Pubmed: [31775061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775061/).
- Keeney S, Hasson F, McKenna H. *The Delphi technique in nursing and health research*. Ames, IO, Wiley-Blackwell, 2011.