

Zawał serca i zator tętnicy płucnej u 45-letniej kobiety, nosicielki mutacji genu protrombiny 20210A

Myocardial infarction and pulmonary embolism in a 45 year-old woman with the prothrombin 20210A mutation – a case report

Beata Woźakowska-Kapłon^{1,2}, Kinga Szydźiak-Zwierzyńska¹

¹ Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

² Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego, Kielce

Abstract

We present a case of a 45-year-old-female who developed myocardial infarction and 6 weeks following first hospitalisation – pulmonary embolism. The disease was probably triggered by hormone replacement therapy. Coronary angioplasty and anticoagulant therapy with unfractionated heparin and acenokumarol were used with success. The woman and her 17-year-old daughter were shown to be heterozygous for prothrombin mutation G20210A. This case shows that trombophilia should be considered in young women with deep venous thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism or with myocardial infarction especially in women with high-risk factors.

Key words: prothrombin mutation G20210A, myocardial infarction, pulmonary embolism

Kardiol Pol 2009; 67: 162-167

Wstęp

Badania nad wrodzonymi trombofiliami, wdrożone w ostatnich dekadach XX wieku, rzuciły nowe światło na problem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE). Obok nabytych czynników ryzyka zakrzepicy, takich jak długotrwałe unieruchomienie, uraz, operacja, ciąża czy choroba nowotworowa, zwrócono uwagę na wrodzone mutacje czynników układu hemostazy, które często są odpowiedzialne za występowanie u osób młodych zakrzepicy żylnych o nietypowej lokalizacji lub za rodzinne obciążenie predyspozycją do zakrzepów. Badania nad znaczeniem trombofilii w rozwoju VTE wciąż trwają, a niektórzy autorzy upatrują w nich także przyczyny powstawania zakrzepów w układzie naczyń tętniczych, również tętnic wieńcowych, co prowadzi do zawału serca (ang. *myocardial infarction*, MI). Przedstawiamy obraz kliniczny MI i zatoru tętnicy płucnej u 45-letniej kobiety, nosicielki mutacji genu protrombiny.

Opis przypadku

Kobieta 45-letnia, palaczka papierosów (20 papierosów na dobę do chwili rozpoznania MI), z niewielką nadwagą,

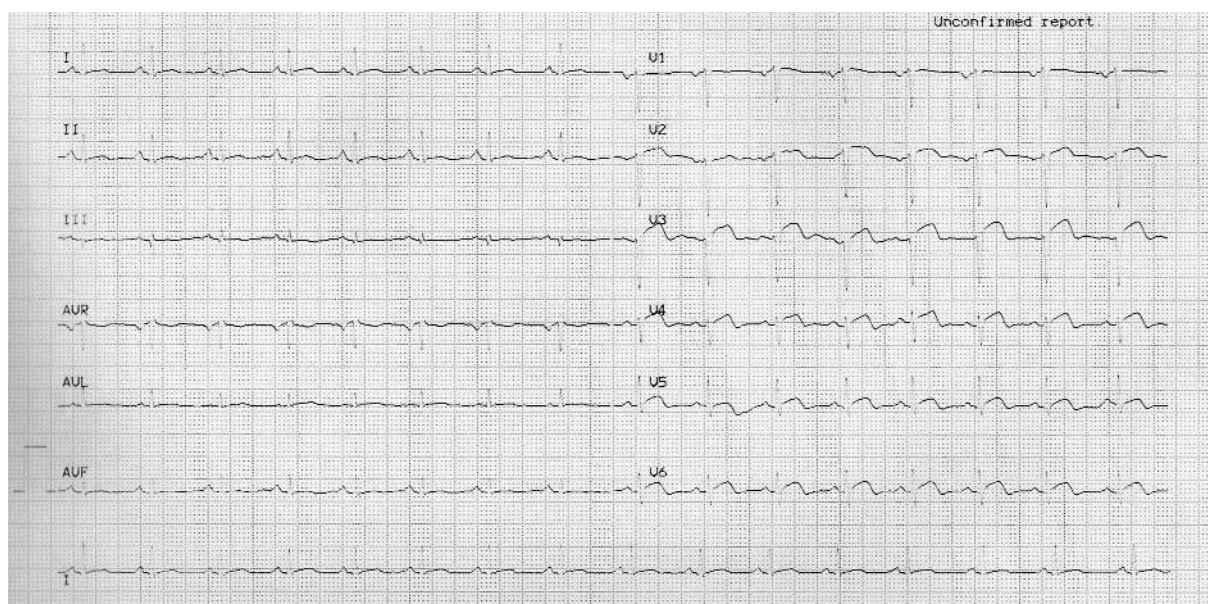
niesystematycznie leczonym nadciśnieniem tętniczym, z wolem guzkowym, po terapii J-131, z wybitnie obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego i przedwczesnej miażdżycy (matka – udar mózgu w wieku 60 lat, ojciec – przebyty MI w wieku 55 lat, brat – przebyty MI w wieku 47 lat), zgłosiła się do lekarza ginekologa z powodu zaburzeń miesiączkowania. Otrzymała preparat hormonalny (system transdermalny zawierający estradiol 50 µg/24 godz.). Po kilku dniach stosowania wystąpiły obrzęki kończyn dolnych, uczucie „ciężkich” nóg, zawroty głowy, wzrost ciśnienia tętniczego do 150/90 mmHg. Lekarz ginekolog zdecydował o utrzymaniu terapii.

Po 6 miesiącach od wdrożenia hormonalnej terapii zastępczej, w maju 2003 r., u kobiety wystąpił silny ból w okolicy zamostkowej, który wybudził ją ze snu, z towarzyszącymi nudnościami. Lekarz pierwszego kontaktu rozpoznał zapalenie błony śluzowej żołądka, włączył leczenie inhibitorem pompy protonowej. Po 3 dniach dolegliwości zmniejszyły się, ale z uwagi na pogorszenie samopoczucia, zmniejszoną tolerancję wysiłku i utrzymujący się dyskomfort w klatce piersiowej chora ponownie zgłosiła się do leka-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Woźakowska-Kapłon, I Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, tel.: +48 32 367 13 01, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 13.07.2008. Zaakceptowana do druku: 23.07.2008.

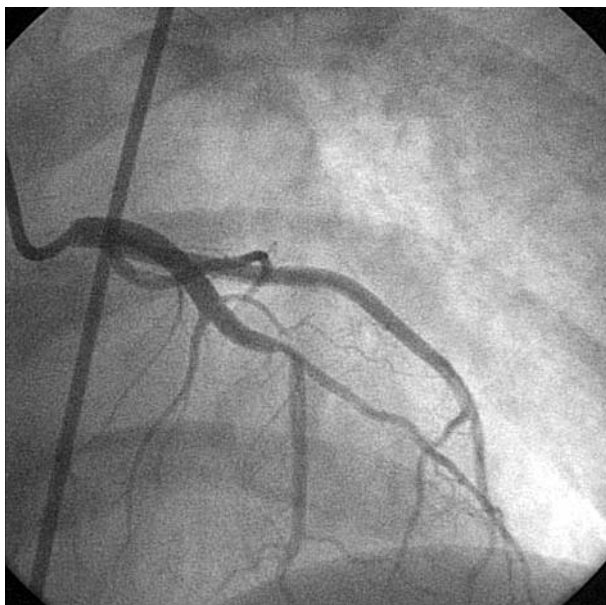


Rycina 1. EKG przy przyjęciu

rza pierwszego kontaktu, gdzie wykonano EKG i skierowano ją do I Oddziału Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach.

W EKG przy przyjęciu stwierdzono normogram, rytm zatokowy miarowy 95/min, redukcję załamka R oraz uniesienie odcinka ST o 2–4 mm w odprowadzeniach przedsercowych V_3 – V_6 (Rycina 1). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznaczne podwyższenie stężenia troponiny T (TnT 0,1 ng/ml) pozostałe markery martwicy mięśnia sercowego były niepodwyższone. Wartości lipidogramu po-

zostały w granicach normy (cholesterol całkowity 175 mg/dl, LDL-cholesterol 110 mg/dl, trójglicerydy 141 mg/dl) poza obniżonym stężeniem HDL-cholesterolu (37 mg/dl). Stwierdzono ponadto graniczne stężenie dimerów D (500 μ g/ml) i FDP (5 μ g/ml) przy zwiększonej aktywności antytrombiny III 180% (norma 80–120%). W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło prawidłowe jamy serca, koncentryczny przerost mięśnia lewej komory, akinezę koniuszka i koniuszkowych segmentów ściany przedniej, bocznej i dolnej oraz obniżenie frakcji wyrzutowej do ok. 40%. Wykonano koronarografię, w której stwierdzono subkrytyczne 60-procentowe zwężenie w gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (Rycina 2.). Wentrykulografia wykazała niepowiększoną lewą komorę z akinetycznym koniuszkiem. Wykonano pierwotną angioplastykę zwężonego naczynia i implantowano stent z wynikiem optymalnym, bez powikłań, uzyskując poprawę stanu ogólnego i całkowite ustąpienie dolegliwości. Kobieta została wypisana do domu z zaleceniem kontynuowania skojarzonej terapii przeciwplatekowej.



Rycina 2. Angiogram lewej tętnicy wieńcowej: 60-procentowe zwężenie w segmencie środkowym w miejscu oddania drugiej gałęzi przekątnej

Po 4 tygodniach zgłosiła się do lekarza pierwszego kontaktu z powodu kłującego, przeszywającego bólu w klatce piersiowej, nieznacznie nasilającego się przy oddechu. W zapisie EKG nie było cech niedokrwienia. W badaniu fizykalnym stwierdzono ściszenie szmeru pęcherzykowego po stronie lewej. Zdjęcie RTG klatki piersiowej wykazało zlewne zacienienia w płacie dolnym po stronie lewej z obecnością płynu.

Chora została skierowana na oddział pulmonologii, gdzie w wykonanej gazometrii stwierdzono hipoksję (ciśnienie parcjalne tlenu pO_2 69,3 mmHg, saturacja sO_2 94,1%, ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla pCO_2 36,7 mmHg). Włączono antybiotykoterapię empirycz-

ną, która nie przyniosła zadowalającej poprawy. Wykonano bronchoskopię, nie stwierdzając zmian. Rozszerzono diagnostykę o scyntyografię płuc, która wykazała istotne zaburzenia perfuzji płuca lewego oraz hipoperfuzję obu pól płucnych. Rozpoznano zator tętnicy płucnej i zawał płuca lewego. Włączono leczenie przeciwzakrzepowe heparyną drobnocząsteczkową, a w terapii przewlekłej zastosowano acenokumarol i skierowano chorą na rozszerzoną diagnostykę układu hemostazy do Poradni Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

W tym samym czasie 17-letnia wówczas córka kobiety była hospitalizowana na oddziale pulmonologii z powodu pogorszenia tolerancji wysiłku i suchego kaszlu. Wykonano u niej bronchoskopię, posiew płwociny na BK, badania serologiczne w kierunku *Mycoplasma pneumoniae*, na podstawie których nie udało się ustalić przyczyny dolegliwości. Po kilku miesiącach obserwowano nawrót kaszlu, który ustąpił po 2 tygodniach po zastosowaniu steroidów wziewnych i fusafunginy.

Po przeprowadzeniu diagnostyki w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie u chorej rozpoznano mutację genu protrombiny G20210A (heterozygota). Obecność mutacji G20210A (heterozygota) stwierdzono również u córki chorej. Po otrzymaniu wyników potwierdzających obecność trombofilii u córki, została ona powtórnie skierowana na oddział pulmonologii, gdzie na podstawie badania poziomu dimerów D i scyntygrafii perfuzyjnej płuc rozpoznano przewlekłą zatorowość płucną i wdrożono leczenie heparyną drobnocząsteczkową, następnie acenokumarolem. W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło prawidłowe jamy serca, bez cech nadciśnienia płucnego. Po miesiącu kolejna kontrola scyntygraficzna ujawniła częściową regresję zmian zatorowych.

Obecnie obydwie kobiety, matka i córka, pozostają pod kontrolą kardiologiczną, otrzymują skuteczne leczenie przeciwzakrzepowe doustnym antykoagulantem i w ciągu 5 lat u żadnej z nich nie obserwowano epizodów VTE ani pogorszenia stanu zdrowia z innych przyczyn.

Dyskusja

Mutacja genu protrombiny, opisana w 1996 r. przez Poorta i wsp. [1], jest drugą po mutacji czynnika V Leiden (ang. *factor V Leiden*, FVL) najczęstszą wrodzoną trombofiliją. Częstość jej występowania szacuje się na 0,7–6,5% [2]. W Europie mutacja ta dominuje w krajach południowych – zwłaszcza w Hiszpanii (ok. 3%), a w części północnej jej częstość jest prawie o połowę niższa i wynosi ok. 1,7%. Wyjątkowo rzadko opisuje się nosicielstwo allele 202010A u osobników rasy czarnej i żółtej [2].

Mutacja dotyczy zamiany aminokwasów w 3'-nietranslacyjnym regionie genu kodującego protrombinę na chromosomie 11 w pozycji 20210, gdzie jeden nukleotyd – guanina, zostaje zastąpiony alaniną [2]. W efekcie zwiększa się poziom protrombiny w osoczu, wzrasta ilość komplek-

su trombina-antytrombina i fragmentów protrombiny 1+2, co prowadzi do stanu zwiększonej krzepliwości i sprzyja powstawaniu zakrzepicy żyłnej [3]. Szacuje się, że w ok. 14% przypadków zakrzepicy żył kończyn dolnych (ang. *deep vein thrombosis*, DVT) rozpoznaje się nosicielstwo mutacji G20210A [4]. Zator tętnicy płucnej opisuje się u ok. 50% chorych z udokumentowaną DVT w kończynach dolnych. Z kolei ponad 80% przypadków zatorów płucnych jest konsekwencją DVT w kończynach dolnych [4].

Mutacja genu protrombiny jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT kończyn dolnych oraz zatoru tętnicy płucnej stanowiącej powikłanie DVT. Nie obserwowano takiej korelacji w przypadku izolowanej zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE) [4]. Częstość występowania izolowanego zatoru tętnicy płucnej u nosicieli allele 202010A nie różni się od populacji ogólnej i wynosi ok. 20% wśród chorych z PE [5]. Dla porównania, inna częsta mutacja w układzie krzepnięcia – FVL, tylko w 6% przypadków związana jest z izolowaną PE. Obserwuje się, że u chorych z mutacją genu protrombiny PE ma cięższy przebieg kliniczny niż u chorych bez mutacji lub z FVL [5].

Nosicielstwo allele 202010A prowadzi także do częstszych nawrotów zakrzepicy u osób po pierwszym epizodzie VTE [6]. U ok. 20% nosicieli mutacji genu protrombiny dochodzi do ponownego incydentu zakrzepowo-zatorowego, podczas gdy u osób zdrowych tylko u 10%. Obecność dwóch nieprawidłowości w układzie krzepnięcia, tj. mutacja genu protrombiny i FVL, wiąże się ze 100-procentowym ryzykiem nawrotowej zakrzepicy [6]. Pojawiają się również dane, z których wynika, że mutacja genu protrombiny jest słabym czynnikiem ryzyka wystąpienia DVT, a niektórzy autorzy dowodzą wręcz, że nie ma wyraźnej różnicy pomiędzy częstością mutacji w grupie chorych z DVT i PE w porównaniu z populacją ogólną [7, 8]. Wszyscy autorzy są jednak zgodni, że występowanie mutacji G202010A razem z innymi czynnikami ryzyka zakrzepicy potęguje ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [9, 10].

Obecność dwóch trombofilii, tj. nosicielstwo mutacji G202010A i FVL, daje istotny wzrost ryzyka DVT i nawracającej DVT [11]. U chorych z DVT w młodszym wieku (<28 lat) ze spontaniczną zakrzepicą niezwiązaną z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak uraz, zabieg chirurgiczny, długotrwałe unieruchomienie, ciąża czy choroba nowotworowa, częściej stwierdza się współwystępowanie mutacji G202010A i FVL [12]. Podobny związek obserwowano w przypadku zakrzepicy o nietypowej lokalizacji (np. żyły podobojczykowej, pachowej, żył centralnych, żyły krezkowej czy nerkowej) [12].

Ryzyko wystąpienia VTE u nosicieli allele 20210A zwiększa również stosowanie hormonalnej antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej [13, 14]. Doustna antykoncepcja wiąże się z 4-krotnym wzrostem ryzyka DVT, niezależnie od obecności genetycznych obciążeń czy nabytych czynników ryzyka [14]. Szacuje się, że nosicielki mutacji

stosujące doustną antykoncepcję mają 25-krotnie większe ryzyko wystąpienia VTE niż kobiety zdrowe, niestosujące hormonów [15]. Z patofizjologicznego punktu widzenia silny efekt prozakrzepowy antykoncepcji hormonalnej w połączeniu z mutacją genu protrombiny wynika z faktu, że zarówno mutacja G20210A, jak i doustna antykoncepcja zwiększają stężenie protrombiny w osoczu. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy generacją środków antykoncepcyjnych a ich wpływem na ryzyko DVT [14]. Co ciekawe, u kobiet z mutacją stosujących system transdermalny ryzyko wystąpienia VTE było prawie takie samo jak u nosicielek allelela 20210A niestosujących hormonalnej terapii zastępczej [15]. W przypadku systemów transdermalnych nie obserwowano bowiem wzrostu stężenia protrombiny ani markerów jej rozpadu, jak również zmian aktywności antytrombiny III czy nabytej oporności na aktywowane białko C. Tak więc doustna terapia hormonalna może naruszać równowagę pomiędzy czynnikami prokoagulacyjnymi a mechanizmami przeciwzakrzepowymi, natomiast system transdermalny nie wpływa lub wpływa nieznacznie na układ hemostazy [15]. Bezpieczeństwo terapii przezskórnej musi być jeszcze potwierdzone w badaniach z randomizacją.

Znaczenie mutacji G20210A w etiologii zakrzepicy tętniczej, w tym MI, wciąż pozostaje niejednoznaczne, a wnioski z badań bywają często sprzeczne.

W wielu pracach nie udało się wykazać wyraźnego związku pomiędzy występowaniem tej trombofilii a ostrym zespołem wieńcowym i tym samym jej roli jako niezależnego czynnika ryzyka wystąpienia MI [16–20]. Także w metaanalizie Boekholdta i wsp. mutacja G20210A nie korelowała znacząco ze wzrostem ryzyka MI [17]. Podobne wnioski płyną z metaanalizy Burzotta i wsp., gdzie stwierdzono, że mutacja G20210A nie jest znaczącym czynnikiem ryzyka MI, ale np. w razie wystąpienia MI w młodym wieku lub z mało zaawansowaną miażdżycą w obrazie angiograficznym taka etiologia wydaje się prawdopodobna [18]. O ile w populacji ogólnej nie stwierdza się związku między występowaniem trombofilii a dokonaniem się MI, przypuszcza się, że może być to czynnik ryzyka w pewnych szczególnych, wybranych grupach [21, 22].

W większości badań w grupie młodych osób (obserwacje dotyczyły populacji <50., <45. i <36. roku życia) po przebytym MI opisywano częstsze występowanie mutacji G20210A, co sugeruje z kolei istotną rolę trombofilii w powstaniu MI w młodym wieku [18, 23–27]. Nie wszystkie jednak publikacje potwierdzają tę hipotezę [28–31].

Opisywano częstsze występowanie mutacji G20210A w tzw. grupach małego ryzyka, u chorych bez klasycznych czynników ryzyka oraz u osób z przedwczesną miażdżycą w rodzinie bez innych obciążeń metabolicznych [24, 25, 32]. W grupie osób po MI z prawidłowymi naczyniami w porównaniu z grupą odpowiednio dobraną pod względem wiekowym, ale z co najmniej jednym istotnym zwężeniem naczyń wieńcowych również obserwowano częstsze wy-

stępowanie allelela 20210A [24, 27]. Poort i wsp. wykazali związek pomiędzy nosicielstwem allelela 20210A a MI u młodych kobiet w wieku 18–44 lat, u których MI był pierwszą manifestacją choroby niedokrwiennej [33]. Zwłaszcza palenie tytoniu silnie zwiększało ryzyko wystąpienia MI u nosicielek allelela 20210A. Ryzyko to rośnie wyraźnie, gdy mutacji towarzyszyły typowe czynniki ryzyka miażdżycy, tj. otyłość, nadciśnienie, hipercholesterolemia [33]. Związku pomiędzy mutacją G20210A a zwiększonym ryzykiem MI nie wykazano natomiast w populacji młodych mężczyzn. Jednak i tu obserwowano synergistyczny wpływ metabolicznych i trombogennych czynników ryzyka na wystąpienie MI [34].

Jedynie opublikowane dotąd prospektywne badanie oceniające ryzyko wystąpienia MI u nosicieli mutacji G20210A powstało przy okazji dużego kohortowego badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych. Częstość mutacji była podobna w grupie badanej i kontrolnej. Nie znaleziono dowodów na związek mutacji G20210A z zawałem i udarem. Stwierdzono nieznaczny wzrost ryzyka żyłnej zakrzepicy u nosicieli allelela 20210A, który jednak był mniej wyraźny niż w przypadku obecności FVL [16].

Rola mutacji genu protrombiny w rozwoju zakrzepicy żyłnej i tętniczej jest wciąż tematem badań. Przypadek opisanej młodej kobiety, u której w ciągu niespełna roku doszło do MI, zatoru tętnicy płucnej z zawałem płuca i najprawdopodobniej zakrzepicy żył kończyn dolnych, pokazuje, jak dramatyczny przebieg może mieć choroba. Stanowi również przyczynek do dyskusji na temat zwiększonej predyspozycji do MI i zatoru tętnicy płucnej w populacji osób dotkniętych polimorfizmem genu protrombiny wariant 20210A. Przypadek współistnienia zatoru tętnicy płucnej i ostrego zespołu wieńcowego u innej, 81-letniej kobiety z trombofilią autorzy prezentowali na łamach *Kardiologii Polskiej* przed kilkoma miesiącami [22]. Obydwa przypadki wskazywałyby na możliwość istotnego związku genetycznie uwarunkowanych trombofilii nie tylko z zawałem tętnicy płucnej, chorobą zakrzepowo-zatorową, ale także z inicjowaniem objawów ostrego zespołu wieńcowego. U obu opisanych kobiet w angiografii tętnic wieńcowych stwierdzono izolowaną punktową zmianę naczyniową nieprzekraczającą 70% światła naczynia, która jednak została poszerzona, co doprowadziło do ustąpienia dolegliwości dławicowych. Należy jednak pamiętać, że u prezentowanej 45-letniej chorej obecne były klasyczne czynniki ryzyka MI, tj. palenie papierosów, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, obniżone stężenie HDL-cholesterolu oraz wybitnie obciążający wywiad rodzinny. Prawdopodobnie czynnikiem wyzwalającym było w tym przypadku włączenie hormonalnej terapii zastępczej, a przeoczenie pierwszego sygnału efektów tego leczenia w postaci obręzków i dyskomfortu w kończynach dolnych i utrzymanie hormonoterapii przyczyniło się do wystąpienia kolejnych epizodów sercowo-naczyniowych. Objawy PE u nieletniej córki, nieobciążonej dodatkowymi czynnikami ryzyka,

wskazują na możliwość silnego powiązania występowania polimorfizmu genu protrombiny z izolowanym zatorem tętnicy płucnej. Badanie kobiet w kierunku nosicielstwa genów trombofilii przed włączeniem terapii hormonalnej nie jest kosztowo efektywne, gdyż aby znaleźć 800 nosicielek mutacji, trzeba by przebadać aż 14 tys. kobiet [15]. Choć system transdermalny wydaje się bezpieczniejszy od doustnych estrogenów, to jednak przypadek opisanej chorej pokazuje, że zagrożenie powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego u kobiet obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, zwłaszcza palących, nadal pozostaje realne.

Piśmiennictwo

- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. 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 thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
- Khan S, Dickerman J. Hereditary thrombophilia. *Thromb J* 2006; 4: 15.
- Gouin-Thibault I, Arkam R, Nassiri S, et al. Markers of activated coagulation in patients with factor V Leiden and/or G20210A prothrombin gene mutation. *Thromb Res* 2002; 107: 7-11.
- Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D, et al. Inherited Thrombophilic Risk Factors and Venous Thromboembolism Distinct Role in Peripheral Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Chest* 2000; 118: 1405-11.
- Martinelli I, Battaglioli T, Razzari C, et al. Type and location of venous thromboembolism in patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and in those with no thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2007; 1: 98-101.
- Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, et al. G20210A Mutation in the Prothrombin Gene and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 215-8.
- Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, et al. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000; 111: 1223-9.
- Niżankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, et al. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 25-30.
- de Moerloose P, Reber G, Perrier A, et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in unselected patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2000; 110: 125-9.
- De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br J Haematol* 2001; 113: 630-5.
- De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, 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* 1999; 341: 801-6.
- Ehrenforth S, von Depka Prondsinski M, Aygören-Pürsün E, et al. Study of the prothrombin gene 20201 GA variant in FV: Q506 carriers in relationship to the presence or absence of juvenile venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 276-80.
- Aznar J, Vayá A, Estellés A, et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica* 2000; 85: 1271-6.
- Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, et al. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 700-3.
- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico M, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500.
- Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999; 99: 999-1004.
- Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AHM, et al. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction a systematic review. *Circulation* 2001; 104: 3063-8.
- Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, et al. G20210A Prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects. *Heart* 2004; 90: 82-6.
- Durante-Mangoni E, Davies GJ, Ahmed N, et al. The prothrombin G20210A polymorphism in patients with myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 603-8.
- Smiles AM, Jenny NS, Tang Z, et al. No association of plasma prothrombin concentration or the G20210A mutation with incident cardiovascular disease: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 2002; 87: 614-21.
- Wożakowska-Kapłon B, Szydziak-Zwierzyńska K. Wybrane polimorfizmy genetyczne w układzie krzepnięcia a ryzyko zawału serca. *Pol Przegl Kardiol* 2007; 9: 364-7.
- Wożakowska-Kapłon B, Bzymek M, Gutkowski W. Ostry zawał serca w przebiegu masywnego zatoru tętnicy płucnej u 81-letniej kobiety z trombofilią – obserwacja 2-letnia. *Kardiologia Pol* 2008; 66: 543-7.
- Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 90: 1747-50.
- Van de Water NS, French JK, Lund M, et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 717-22.
- Segev A, Ellis MH, Segev F, et al. High prevalence of thrombophilia among young patients with myocardial infarction and few conventional risk factors. *Int J Cardiol* 2005; 98: 421-4.
- Rallidis LS, Belesi CI, Manioudaki HS, et al. Myocardial infarction under the age of 36: prevalence of thrombophilic disorders. *Thromb Haemost* 2005; 93: 616-7.
- French JK, Van de Water NS, Sutton TM, et al. Potential thrombophilic mutations/polymorphisms in patients with no flow-limiting stenosis after myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 145: 118-24.
- Dómnez Y, Kanadasi M, Tanriverdi K, et al. Prothrombin 20210GA and factor V Leiden mutations in patients less than 55 years old with myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2004; 45: 505-12.

29. Tanis BC, Bloemenkamp DG, van den Bosch MA, et al. Prothrombotic coagulation defects and cardiovascular risk factors in young women with acute myocardial infarction. *Br J Haematol* 2003; 122: 471-8.
30. Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group. No evidence of association between prothrombotic gene polymorphisms and the development of acute myocardial infarction at a young age. *Circulation* 2003; 107: 1117-22.
31. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94: 46-51.
32. Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, et al. Increased prevalence of the G20210A prothrombin gene variant in acute coronary syndromes without metabolic or acquired risk factors or with limited extent of disease. *Eur Heart J* 2002; 23: 26-30.
33. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 90: 1747-50.
34. Inbal A, Freimark D, Modan B, et al. Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males. *Blood* 1999; 93: 2186-90.