

9.7.2010

PROTEIINI S:N PERINNÖLLINEN VAJAUS

Tausta

Proteiini S on fysiologinen antikoagulantti, jonka K-vitamiinista riippuvainen synteesi tapahtuu maksassa. Proteiini S toimii aktivoituneen proteiini C:n kofaktorina sen pilkkoessa hyytymistekijöitä V ja VIII. Proteiini S esiintyy plasmassa sekä vapaana että C4b:n kantajaproteiiniin (C4BP) sitoutuneena. Ainoastaan proteiini S:n vapaalla fraktiolla on biologista aktiivisuutta. Proteiini S:n vajaus periytyy autosomissa vallitsevasti. Geenivirheitä on kuvattu noin 200. Proteiini S:n määrä voi olla normaalia pienempi tai sen toiminta voi olla laadullisesti poikkeavaa.

Proteiini S –vajausta voidaan todeta perinnölliseksi, mikäli proteiini S:n aktiivisuus on toistuvasti normaalia pienempi (ilman hankinnasta syytä) ja sama löydös todetaan myös ensimmäisen asteen sukulaisella. Hankinnaisia syitä proteiini S:n pienentyneeseen aktiivisuuteen on mm. lisääntynyt C4BP (esim. tulehdus, tukos, raskaus, ehkäisytabletit, diabetes, LED, tupakointi, siirännäisen hyljintä, nefroottinen oireyhtymä), vähentynyt synteesi (esim. varfariinihoito, K-vitamiinin vajaus, maksasairaus, rintasyövän hoito), lisääntynyt sitoutuminen soluihin (esim. polysytemia vera, sirppisoluanemia, essentiaalinen trombosytemia) tai esim. harvinainen hankinnainen proteiini S - vasta-aine. Proteiini S –määritys on luotettava kuukauden kuluttua varfariinihoidon tai hormonihoitoon päättymisestä ja 2-3 kuukauden kuluttua raskauden päättymisestä.

Proteiini S –vajausta aiheuttaa laskimotukostaipumuksen. Joissain tutkimuksissa proteiini S –vajausta on yhdistetty myös valtimotukoksiin nuorilla potilailla. Proteiini S –vajausta ja tiettyjen raskauskomplikaatioiden välillä todetun yhteyden kliininen merkitys ei ole vielä selvillä. Proteiini S –vajausta esiintyvyydeksi länsimaissa arvioidaan noin 0,2 %.

Tukoksen vaara

Proteiini S:n vajausta lisää laskimotukosvaaran noin 5-10 –kertaiseksi, joten sitä pidetään melko vahvana vaaratekijänä. Tukosvaaran suuruus voi vaihdella suvuttaan taustalla olevasta geenivirheestä riippuen. Vain osa henkilöistä, joilla on proteiini S -vajausta, saa koskaan tukoksia. Neonataalivaiheen jälkeen tukosvaara on pieni ennen murrosikää. Yleensä tukosvaara on sitä suurempi, mitä matalampi proteiini S –taso on. Homotsygooteilla, joilla proteiini S –aktiivisuus on alle 1 %, on suuri vaara saada neonataalinen purpura fulminans. Tukokset voivat olla spontaaneja, mutta suureen osaan niistä liittyy jokin muu vaaratekijä (esim. leikkaus, murtuma, muu immobilisatio, vaikea infektiosairaus, ehkäisytablettien käyttö, raskaus, synnytys, lapsivuode). Proteiini S –vajausta lisää jonkin verran laskimotukoksen uusiutumista. Osa tukoksista on ehkäistävissä profylaksilla tai välttämällä altistusta. Ylipainoa tulisi välttää, sillä se lisää tukosvaaraa mm. alaraajojen hidastuneen laskimovirtauksen kautta. Tupakoinnin lopettamista on syytä rohkaista.

Hoito

Tukosvaara on arvioitava yksilöllisesti. Antikoagulanttihoito ehkäisee tukoksia tehokkaasti. Oireettoman kantajan antikoagulaatio ei ole tarpeen. Tukoksen tavallista pitempikestoisen hoidon tai pysyvän antikoagulanttihoitoon aiheellisuutta harkitaan tapauskohtaisesti. Nykysuositusten perusteella laskimotukoksen kliiniset piirteet vaikuttavat hoidon kestoon enemmän kuin pelkkä todettu PS-vajausta (esim. ensimmäinen vai uusiutunut tukos, spontaani vai altisteeseen liittyvä tukos, polvitaipteen ala- vai yläpuolinen tukos) (Kearon ym.). Sairastettu spontaani laskimotukos ja todettu PS-vajausta voi kuitenkin olla peruste pitkäaikaiseen tai pysyvään antikoagulanttihoitoon. Oraalinen antikoagulanttihoito on ihonekroosien välttämiseksi aloitettava pienellä annoksella pienimolekyylisen hepariinin suojassa.

9.7.2010

Profylaksi

Elektiivisiin toimenpiteisiin liittyvä tukosprofylaksi määräytyy enemmän toimenpiteen kuin pelkän todetun PS-vajauksen perusteella (Geerts ym.). Toimenpiteet voidaan tapauskohtaisesti tehdä hepariinihoidon (yleensä pienimolekyylinen hepariini) tai oraalisen antikoagulanttihoidon suojassa. Pienet lyhytkestoiset toimenpiteet, joihin ei liity immobilisaatiota, eivät vaadi tukosprofylaksia.

Raskaus ja ehkäisy

Raskauden ja lapsivuoteen aikaisen tukosprofylaksin keston ja hoitoannokseen vaikuttaa tiedossa olevan PS-vajauksen lisäksi aikaisempi tukosanamneesi (Bates ym.). Pääsääntöisesti kaikille, joilla PS-vajaus on todettu, ehdotetaan harkittavaksi profylaksia synnytyksen ja lapsivuoteen ajaksi. Raskauden aikainen profylaksi harkitaan tapauskohtaisesti. Estrogeeniä sisältävät ehkäisytabletit ovat pääsääntöisesti vasta-aiheisia. Pelkkää progesteriiniä sisältävät ns. minipillerit ja hormonikierukka sen sijaan eivät vaikuttaisi lisäävän tukosvaaraa (WHO). Hormonikorvaushoidon ja PS-vajauksen yhteisvaikutuksesta ei ole varmaa tietoa (Wu ym.).

Sukulaisten tutkiminen

Ensimmäisen asteen sukulaisten (vanhemmat, sisarukset, lapset) tutkimista pidetään aiheellisena. Oireettomat kantajat tunnistamalla voidaan osa tukoksista välttää neuvonnalla ja antamalla tukosprofylaksi suuren riskin tilanteissa. Lasten tutkiminen on harvoin tarpeellista ennen murrosikää. Oireettomien kantajien neuvonnassa tulee huomioida, että kuitenkin vain osa henkilöistä, joilla on PS-vajaus, saa koskaan tukoksen.

Lisätietoja:

Hemostaasitutkimukset, p. 09 5801 272

Kirjallisuutta

www.kaypahoito.fi, Laskimotukos ja keuhkoembolia 2010.

Mustonen P. Perinnöllinen tukostaipumus. www.terveysportti.fi Lääkärin käsikirja 15.9.2009.

Ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia* 2008; 14: 1222-1228.
Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 Update. *Curr Treatment Options in Cardiovascular medicine* 2009; 11: 114-128.

Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454-545.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et. al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133; 381-453.

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844S-886S.

Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *Thromb Haemost* 2005; 94: 17-25.

WHO: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition, 2009