

14.2.2014

## Antitrombiinin perinnöllinen vajaus

### Tausta

Antitrombiini (aik. antitrombiini III) on fysiologinen antikoagulantti, joka estää hyytymän muodostumista inhiboimalla trombiinia ja aktivoituneita hyytymistekijöitä F X, F IX ja F XI. Antitrombiinin sitoutuminen hepariiniin tehostaa huomattavasti trombiinin inaktivointia. Tyypin I vajauksessa antitrombiinin aktiivisuus ja pitoisuus ovat molemmat normaalia pienempiä. Tyypin II vajauksessa antitrombiinin pitoisuus on normaali, mutta sen toiminta on laadullisesti poikkeavaa (eli aktiivisuus on alentunut).

Antitrombiinin vajaus (AT-vajaus) periytyy autosomissa vallitsevasti. Tyypin I vajauksen taustalla on suomalaisessa väestössä lukuisia geenivirheitä, joita ei määritetä rutiinisti. Sen sijaan tyypin II vajaus selittyy suomalaisella valtamutaatiolla (AT P73L) antitrombiinia koodaavassa *serpinc1*-geenissä lähes 90 %:ssa suvuista. Tämä pistemutaatio vaikuttaa hepariinin sitomiskohtaan. Kyseisen mutaation aiheuttama AT-aktiivisuuden pienentyminen vaihtelee ja aktiivisuutta mittaavien menetelmien kyvyssä löytää mutaation kantajat on suuria eroja. Herkälläkin menetelmällä AT-aktiivisuus saattaa olla aivan normaalialueen tuntumassa, joten geenitutkimusta suositellaan herkästi.

AT-vajausta voidaan todeta perinnölliseksi myös ilman geenitutkimuksia, mikäli antitrombiinin aktiivisuus on toistetusti normaalia pienempi (ilman hankinnaista syytä) ja sama löydös todetaan myös ensimmäisen asteen sukulaisella. Hankinnainen vajaus voi syntyä vähentyneen synteessin (esim. maksasairaus), lisääntyneen kulutuksen (esim. tromboosi, DIC, pre-eklampsia, leukemia) tai lisääntyneen menetyksen (esim. nefroottinen syndrooma, tulehduksellinen suolistosairaus) pohjalta. Lääkkeistä hepariini, estrogeeni ja L-asparaginaasi vähentävät antitrombiinia.

AT-vajausta aiheuttaa laskimotukostaipumuksen ja siihen voi liittyä myös valtimotukostaipumus. AT-vajausta on yhdistetty myös lisääntyneeseen keskenmeno/sikiökuolemavaaraan. AT-vajauksen esiintyvyydeksi länsimaissa arvioidaan 0,02-0,2 %.

### Tukoksen vaara

Tunnetuista tukostaipumukselle altistavista hyytymishäiriöistä AT-vajaukseen liittyy suurin tukosvaara. Tukosvaaran suuruus vaihtelee kuitenkin huomattavasti suvuittain taustalla olevasta geenivirheestä riippuen. Ilmeisesti mitatulla AT-aktiivisuuden tasolla ei kuitenkaan ole suoraa yhteyttä tukosvaaraan. Tukosvaara on merkittävä sekä tyypin I että tyypin II AT-vajauksessa. Neonataalivaiheen jälkeen tukosvaara on pieni murrosikään saakka. Tukokset ovat usein spontaaneja, mutta suuressa osassa taustalla on lisäksi jokin muu perinnöllinen tai hankinnainen vaaratekijä (leikkaus, murtuma, muu immobilisaatio, vaikea infektiosairaus, ehkäisytablettien käyttö, raskaus, synnytys, lapsivuode tms.). AT-vajausta lisää myös tukoksen uusiutumisvaara. Osa tukoksista on ehkäistävissä profylaksilla tai välttämällä altistusta. Kaikki hoidettavissa olevat verisuonitukosten riskitekijät tulisi hoitaa mahdollisimman hyvin. Ylipainoa tulisi välttää, sillä se lisää tukosvaaraa mm. alaraajojen hidastuneen laskimovirtauksen kautta. Tupakoinnin lopettamisesta on syytä rohkaista.

## **Hoito**

Tukosvaara on arvioitava yksilöllisesti. Oireettoman henkilön tukosvaaraan vaikuttaa suvun tukoshistoria ja mahdollisten muiden perinnöllisten tai hankinnaisten vaaratekijöiden olemassaolo. Oraalinen antikoagulaatiohoito ehkäisee tukoksia tehokkaasti. Oireettoman kantajan antikoagulaatio ei yleensä ole tarpeen.

Akuutti tromboosi hoidetaan muuten tavalliseen tapaan, mutta lisäksi voidaan joutua antamaan antitrombiinivalmistetta antitrombiinipitoisuuden nostamiseksi normaalitasolle hepariinihoidon ajaksi. Tukoksen tavallista pitempikestoisen hoidon tai pysyvän antikoagulaatiohoidon aiheellisuutta harkitaan tapauskohtaisesti. Nykysuositusten perusteella laskimotukoksen kliiniset piirteet vaikuttavat hoidon kestoon enemmän kuin pelkkä todettu AT-vajaus (ks. Laskimotukoksen ja keuhkoembolian Käypä hoito -suositus). Sairastettu spontaani laskimotukos ja todettu AT-vajaus voi olla peruste pitkäaikaiseen antikoagulaatiohoitoon.

## **Profylaksi**

Riskitilanteisiin liittyvä tukosprofylaksi on tärkeä. Elektiivisiin toimenpiteisiin liittyvä tukosprofylaksi määräytyy ennemmin toimenpiteen kuin pelkän todetun AT-vajauksen perusteella. Leikkausten, murtumien, raskaudenkeskeytysten ja synnytysten hoito on hyvä suunnitella yhdessä hyytymisasiantuntijan kanssa. Tavanomaisen tukosprofylaksin lisäksi voidaan tarvittaessa käyttää antitrombiinikorvausta. Pienet lyhytkestoiset toimenpiteet, joihin ei liity immobilisaatiota, eivät yleensä vaadi tukosprofylaksia.

## **Raskaus ja ehkäisy**

Naisille, joilla on AT-vajaus, suositellaan tukosprofylaksia raskauden ja lapsivuoteen ajaksi. Aikaisempi tukoshistoria vaikuttaa hoitoannokseen. Antitrombiinikorvausta voidaan harkita tapauskohtaisesti. Yhtenäisiä suosituksia antitrombiinikorvauksen käyttämisestä ei ole.

Estrogeeniä sisältävät ehkäisytabletit ovat pääsääntöisesti vasta-aiheisia. Pelkkää progestiinia sisältävät ns. minipillerit ja hormonikierukka eivät vaikuttaisi lisäävän tukosvaaraa. Hormonikorvaushoidon ja AT-vajauksen yhteisvaikutuksesta ei ole varmaa tietoa.

## **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. Oireettomien kantajien neuvonnassa tulee välttää turhaa sairaaksi leimaamista, sillä kuitenkin vain osa henkilöistä, joilla on AT-vajaus, saa koskaan tukoksen.

## Kirjallisuutta

www.kaypahoito.fi, Laskimotukoksen ja keuhkoembolian Käypä hoito-suositus 2010.

Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia* 2008;14:1229-1239.

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S

Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 Update. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2009;11:114-128.

Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM; American College of Chest Physicians. [Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines](#). *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S-77S. Erratum in: *Chest*. 2012 May;141(5):1369.

Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH; American College of Chest Physicians. [Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines](#). *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S.

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR; American College of Chest Physicians.

[Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines](#).

*Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S. Erratum in: *Chest*. 2012 Dec;142(6):1698-1704.

Puurunen M, Salo P, Engelbarth S, Javela K, Perola M. [Type II antithrombin deficiency caused by a founder mutation Pro73Leu in the Finnish population: clinical picture](#). *J Thromb Haemost*. 2013 Oct;11(10):1844-9.

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.