

Genetisch bedingtes Risiko für venöse Thrombosen: Gerinnungsfaktor V Leiden, Genmutation des Gerinnungsfaktors II

Dr. M. Stalder, Dr. P.-Y. Lovey, Dr. P. Hutter

EINFÜHRUNG

Die venöse thromboembolische Erkrankung ist eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität. Die Faktoren, die eine venöse Thrombose begünstigen und insbesondere für eine Hyperkoagulabilität verantwortlich sind, können vererbt oder erworben sein. Die häufigsten Formen der genetischen Veranlagung resultieren aus Mutationen des Gens des Gerinnungsfaktors V und/oder des Gens des Gerinnungsfaktors II (Prothrombin).

Das Thrombin wandelt den Faktor V in seine aktive Form um, die vom aktivierten Protein C inaktiviert wird. Die Mutation 1691G>A des Gens des Faktors V führt zur Synthese eines Faktors (Faktor V Leiden), der gegen die Inaktivierung durch das aktivierte Protein C resistent ist. Eine Funktionsprüfung zur Beurteilung der Resistenz gegen das aktivierte Protein C (APC-Resistenz) erlaubt die Erkennung derjenigen Fälle, in denen die Suche nach einem Faktor V Leiden sinnvoll ist. Über 90 % der Patienten mit einer Resistenz gegen das aktivierte Protein C haben einen Faktor V Leiden.

Die Mutation 20210G>A des Gens des Faktors II führt zu einer erhöhten Prothrombinkonzentration, die zu einer gesteigerten Thrombinproduktion beitragen kann.

PRÄVALENZ DER 2 WICHTIGSTEN MUTATIONEN

Der Blutgerinnungsfaktor V Leiden resultiert aus einer Substitution G>A an der Position 1691 des Gens des Faktors V, die zum Ersatz eines Arginins durch ein Glutamin an der Position 506 des Proteins führt.

Die Mutation des Gens des Faktors II entspricht einer Substitution G>A an der Position 20210 des Gens mit der Folge einer erhöhten Prothrombin-Konzentration im Plasma.

Rund 5 % der Individuen kaukasischen Ursprungs sind heterozygot in Bezug auf die Mutation 1691G>A des Gens des Faktors V und rund 3 % der Individuen sind heterozygot in bezug auf die Mutation 20210G>A des Gens des Faktors II.

RISIKO EINER VENÖSEN THROMBOSE

Bei Heterozygoten bezüglich der Mutation 1691G>A des Gens des Faktors V, ist das Risiko eines venösen thromboembolischen Ereignisses (VTE) um das Zwei- bis Achtfache erhöht; noch höher ist es allerdings bei den Homozygoten. Die Verwendung eines oralen Kontrazeptivums erhöht das Risiko bei Heterozygoten in Bezug auf die gleiche Mutation um das Dreissigfache.

Das Risiko einer venösen Thrombose ist ebenfalls bei heterozygoten Patienten der Genmutation 20210G>A des Faktors II



Abbildung: Akute, tiefe Venenthrombose

[Koller F, Duckert F: Thrombose und Embolie. F.K.Schatter Verlag Stuttgart - New York 1983]

um das Zwei- bis Sechsfache erhöht. Es verstärkt sich erheblich bei Verwendung oraler Kontrazeptiva.

INDIKATION FÜR GENETISCHEN ANALYSEN

Sie gilt für Patienten, bei denen aufgrund ihrer persönlichen Geschichte eines venösen thromboembolischen Ereignisses und/oder einer familiären Anamnese der Verdacht auf Thrombophilie besteht. Weitere Informationen sind dem in Literaturverzeichnis angegebenen Artikel zu entnehmen. Diese Analysen stellen nur einen Teil der in Erwägung zu ziehenden Untersuchungen dar und richten sich nach dem jeweiligen Kontext, insbesondere mit Beurteilung anderer seltenerer erblicher Alterationen: Antithrombin, Protein C, Protein S oder weitere erworbene Alterationen wie das Syndrom der antiphospholipiden Antikörper zum Beispiel.

Der Nachweis des Faktors V Leiden ist dann gerechtfertigt, wenn die APC-Resistenz pathologisch ist (Präsenz einer Resistenz gegen das aktivierte Protein C).

METHODEN

Ab dem genomischen DNA, Amplifikationen durch PCR eines Fragments von 222 Basispaaren (pb) des Gens des Faktors V und eines Fragments von 165 pb des Prothrombingens, was jeweils den Nachweis der Mutationen 1691G>A und 20210G>A erlaubt.

MATERIAL

Citratblut (3 Röhrchen für Gerinnungsanalysen).

Die Funktionsprüfungen erfolgen mit Plasma, die genetischen Analysen mit Zellen des Zellrückstands.

FRIST

Thrombophilie Bilanz: maximal 3 Wochen

Genetische Untersuchung : 1 Woche

TARIF

APC-Resistenz: gemäss Analysenliste des EDI: CHF 40.--

Genetische Untersuchung: gemäss Analysenliste des EDI: CHF 250.--

LITERATUR

U. Seligsohn, A. Lubetsky : Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 344 : 1222-1231

ANSPRECHPARTNER

Frau Dr. M. Stalder, Chefarzt, und Dr. P.-Y. Lovey, Leitender Arzt, Abteilung für Hämatologie, oder Dr. P. Hutter, Chef-Biologe, Abteilung für Genetik, stehen Ihnen für weitere Informationen und Fragen zur Verfügung:

Telefon: 027 603 4810

E-mail: michele.stalder@consilia-sa.ch

pyves.lovey@consilia-sa.ch

pierre.hutter@consilia-sa.ch

BESTELLUNGEN

Für Ihre Materialbestellungen und den Transport Ihrer Proben durch unsere Kuriere:

CONSILIA Laboratorien und medizinische Beratung AG:

027 603 4800.