

# Thrombophiliák, avagy a baj nem jár egyedül

Söjtöry Márk, Klenk Nóra, Sebő Nóra, Nagy Gergely György



Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,  
Kardiovaszkuláris és Belgyógyászati Centrum, Miskolc

Szerzői video-összefoglaló

Levelezési cím:

Dr. Söjtöry Márk, Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Kardiovaszkuláris és Belgyógyászati Centrum, 3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76. E-mail: [sojtory.mark@bazmkorhaz.hu](mailto:sojtory.mark@bazmkorhaz.hu)

Egyre több a fiatal korban felismert vénás tromboembólia, amelynek hátterében nemcsak a COVID-19-pandémia etiológiai szerepe merül fel, hanem a ritkábban előforduló thrombophiliák is, illetve bizonyos betegségek esetén területi halmozódás is felismerhető.

Esettanulmányunkban egy 28 éves férfi beteget mutatunk be, akinél az immobilizáció mellett kialakult masszív tüdőembólia és mélyvénás trombózis hátterében két tényező, a 2-es típusú antitrombin III deficiencia, illetve antifoszfolipid-szindróma is igazolódott. A felvételkor észlelt családi halmozódó tromboembólia, illetve a Na-heparin dózisának emelése ellenére nem terápiás APTI (aktivált parciális tromboplasztinidő) kapcsán merült fel az antitrombin III deficiencia lehetősége, amelyet laborvizsgálat is igazolt. Az AT III faktor (Kybernin®) pótlás ellenére sem sikerült elérni megfelelő terápiás hatást, ezért NOAC-ra váltottunk. Az időközben elküldött laborvizsgálatok felvetették antifoszfolipid-szindróma lehetőségét, amelyet kontrollvizsgálatok igazoltak. Ennek kapcsán ismét terápiamódosításra kényszerültünk, a NOAC-ot K-vitamin-antagonistára váltottuk le.

Esetünkből következtetésnek levonható, hogy fiatal betegeknél, akiknél családi halmozódás is észlelhető, még az akut helyzetben is érdemes gondolni a thrombophilia ritkább okaira, amelyek alapjaiban változtathatják meg az antikoagulálás módját. Megalapozott klinikai gyanú esetén nem elegendő a releváns szűrővizsgálatok halasztott elvégzése.

**Kulcsszavak:** thrombophilia, antitrombin III hiány, antifoszfolipid-szindróma, tüdőembólia

## Thrombophilias, or trouble never comes alone

Venous thromboembolism is being recognized increasingly at a young age, with not only the etiological role of the COVID-19-pandemic being considered but also the rarer occurrences of thrombophilias and the regional clustering of certain diseases.

In our case study, we present a 28-year-old male patient who developed massive pulmonary embolism and deep vein thrombosis while immobilized. Two factors, type 2 antithrombin III deficiency and antiphospholipid syndrome were confirmed as underlying causes. Upon admission, familial clustering thromboembolism and non-therapeutic APTT (activated partial thromboplastin time) despite increased Na-heparin dosage raised the possibility of antithrombin III deficiency, which was confirmed by laboratory tests. Despite the supplementation of AT III factor (Kybernin®), adequate therapeutic effect was not achieved, so we switched to NOAC. In the meantime, laboratory tests suggested the possibility of antiphospholipid syndrome, which was confirmed by follow-up tests. Consequently, we were forced to modify the therapy again, switching from NOAC to a vitamin K antagonist.

From our case, it can be concluded that in young patients with observed familial clustering, it is worth considering the rarer causes of thrombophilia even in acute situations, as these can fundamentally change the approach to anticoagulation. In cases of well-founded clinical suspicion, it is not sufficient to take the relevant screening tests delayed.

**Keywords:** thrombophilia, antithrombin III deficiency, antiphospholipid syndrome, pulmonary embolism

## Esetismertetés

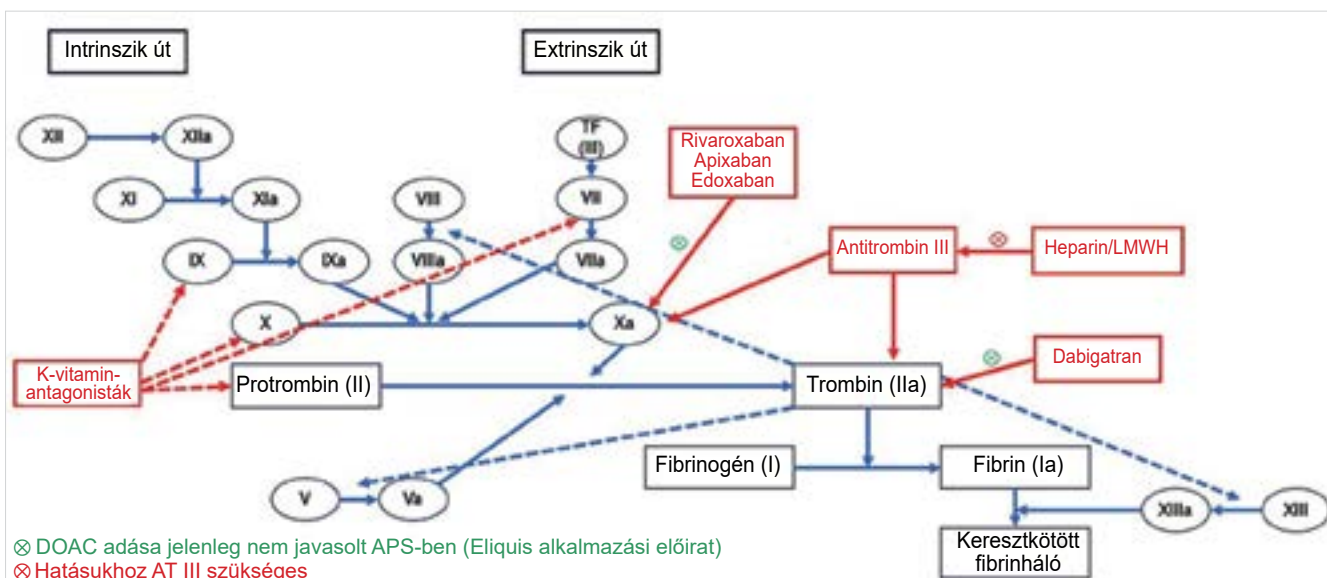
Az ESC (European Society of Cardiology) 2019-ben saját guideline-t publikált a tüdőembólia ellátására, amelynek kapcsán egyértelműnek látszik, hogy ezzel a témával kardiológusoknak is érdemes foglalkozniuk. Saját gyakorlatunkban is egyre több a vénás tromboembólia miatt hospitalizált beteg, akik között a fiatalok aránya is nő. Ennek hátterében a közelmúltban lezajlott COVID-19-pandémia mellett a különböző öröklött és szerzett thrombophiliák is szerepet játszanak. Éppen ezért kiemelkedően fontos a részletes anamnéziszfelvétel, kitérve a családi anamnézisre, hiszen ezáltal mind az öröklött, mind a szerzett tényezőkre gyanú ébredhet bennünk. Fiatal betegek, ismétlődő trombózisok vagy atípusos megjelenés esetén – főleg, ha családi halmozódás is észlelhető – mindenképpen gondolni kell az öröklött tényezők jelenlétére. Ez már csak azért is fontos, mert alapvetően befolyásolhatja a beteg kezelése során választott terápiát. Esettanulmányunkban egy 28 éves, nagyobb betegségtől mentes férfi beteg esetén keresztül szeretnénk erre felhívni a figyelmet.

Betegünk története 2022 februárjában kezdődött, szagláfűrés okozta sérülés miatt kellett ellátni a traumatológián, amely során mutatóujj-amputáció, illetve hüvelykujj-metacarpus és MP ízület csont- és ízületi grafttal való pótlása, bőrhiány lebonyplasztikája zajlott. 2022. március végén a lebeny végén kialakult nekrosis miatt felvették a traumatológiára, ahol ismét lebonyplasztikát végeztek, a kezét fixateurel a csípőlapáthoz rögzítették. Posztoperatív szakban nehezen volt mobilizálható, profilaktikus dózisú LMWH-terápiában részesült. Ápolásának 12. napján hirtelen fellépő fulladás, mellkasi fájdalom jelentkezett, mellkas-CT-AG-vizsgálat történt. Ennek során masszív, kétoldali, a pulmonális főtörzseket csaknem kitöltő thrombus volt észlelhető,



1. ÁBRA. Betegünk mellkas-CT-felvétele. Felvételnél a klinikuma pleuritisre utalt, amelynek hátterében a CT igazolta is a masszív tüdőembólia következményeként a tüdőinfarktust

tő, jobb oldali infarct pneumoniával (1. ábra). LMWH-val végzett antikoagulálást, illetve antibiotikumterápiát kezdtek nála, majd átvettük a Kardiovaszkuláris Intenzív Osztályunkra szorosabb monitorozás igénye miatt. A családi anamnéziséből a testvére ismétlődő tüdőembóliája emelhető ki. Az érkezéskor számolt sPESI 1, echokardiográfia során jobbszívfél-terhelés jeleit észleltük (számított jobb kamrai nyomás: 55+15 Hgmm), hipotónia, sok azonban nem volt. A közelmúltban több alkalommal történt traumatológiai műtétekre, illetve hemodinamikai stabilitására tekintettel első lépésben a beteg antikoagulálása mellett döntöttünk. Ezt Na-heparinnal tettük meg a potenciális instabilitás, illetve ennek esetén szükségessé váló trombolízis lehetősége miatt (trombolitikus terápia esetén az irodalomban Na-heparinnal van a legtöbb tapasztalat). Dózisemelés ellenére sem észleltünk megfelelő APTI-megnyúlást. Mindezek miatt hemosztazeológiai vizsgálatot kértünk, amely az AT III szintjének jelentős csökkenését igazolta



2. ÁBRA. A véralvadási kaszkád, illetve a leggyakrabban használt antikoagulánsok bekapcsolódása ebbe a rendszerbe (a szerző saját ábrája)

**1. TÁBLÁZAT.** Esetünk szempontjából releváns laborvizsgálatok

Paraméter	Érték	Referencia
<b>Anti-kardiolipin IgG (U/ml)</b>	<b>83</b>	<b>0–28</b>
Anti-kardiolipin IgM (U/ml)	Negatív	0–44
Anti-β2-glikoprotein IgG (U/ml)	Negatív	0–7
Anti-β2-glikoprotein IgM (U/ml)	Negatív	0–7
<b>Anti-kardiolipin IgG (U/ml, ismétlés)</b>	<b>83</b>	<b>0–48</b>
<b>Anti-kardiolipin IgM (U/ml, ismétlés)</b>	<b>56</b>	<b>0–44</b>
Anti-β2-glikoprotein IgG (U/ml, ismétlés)	Negatív	0–7
Anti-β2-glikoprotein IgM (U/ml, ismétlés)	Negatív	0–7
Az APC-rezisztencia funkcionális tesztje	2,02	2–5,5
Az V-ös faktor Leiden-mutációja	Vad típus	–
A protrombin 20210A alléja	Vad típus	–
<b>AT III aktivitás (%)</b>	<b>20</b>	<b>80–120</b>
<b>AT III aktivitás (% ,faktorpótlás után)</b>	<b>41</b>	<b>80–120</b>
Protein S aktivitás (%)	>130	72,2–126
Protein C aktivitás (%)	92,8	75–140
VIII. faktor aktivitása (%)	101,5	70–150
Protrombinidő (sec)	14,3	9,7–11,8
INR (arányszám)	1,31	0,8–1,2
Fibrinogén (g/l)	4,6	1,8–3,5
APTI (sec)	33,8	26,4–37,5
TI (sec)	14	14–21
C3 (mg%)	124	90–180
C4 (mg%)	39	10–40
ANA	Negatív	–
ENA-antitest	Negatív	–
ENA-kibontás	Negatív	–
Centromer elleni AT	Negatív	–
Metafazisos kromoszóma-AT	Negatív	–
Citoplazmatikus antigén elleni AT	Negatív	–
Citoszkeleton elleni AT	Negatív	–

(1. táblázat). Egy alkalommal AT III faktor (Kybernin®) pótlást alkalmaztunk (alkalmazási leírás szerint számított 4000 NE), azonban ennek ellenére sem sikerült effektív APTI-megnyúlást elérni (feltehetően a fokozódó consumptio, esetleg extrém alacsony faktorszint miatt). A további késlekedés, illetve a faktorpótlással járó kényelmetlenségek, bizonytalanságok, speciális laboratórium ellenőrzések elkerülése végett apixaban adására tértünk át, amelynek hatásosságához antitrombin III faktor nem szükséges (2. ábra). Mindezzel párhuzamosan az AT III genetikai vizsgálatát kezdeményeztük a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ hemosztazeológiai laborjában. A pulmonális embólia origójaként az alsó végtagi color UH-vizsgálat bal oldali, magasra ter-

jedő mélyvénás trombózist igazolt. Kezelésünk során a paraméterei fokozatosan javultak, a mobilizálását elkezdtük, azonban ezt a fixateur nehezítette. Traumatológusokkal egyeztetve a NOAC félnapos kihagyásával ez eltávolítható volt, ezért haszon-kockázat elemzés alapján – mivel ezt belgyógyászati státusza is megengedte – ennek elvégzése céljából a traumatológiai osztályra helyeztük vissza. A traumatológiáról javaslatunkra terápiás NOAC-kezeléssel engedték el. 2022. májusban került újra a látókörünkbe a beteg (a tervezett kontrollvizsgálat előtt). Az SBO vizsgálta fokozódó bal alsó végtagi panaszok kapcsán. Az elvégzett color UH a korábbról már ismert bal alsó végtagi, magasra terjedő mélyvénás trombózist igazolta, nívum eltérést nem írtak le, azonban az előzményére tekintettel mégis a beteg felvétele mellett döntöttünk. Időközben a részlegesen elkészült laborvizsgálatok során mérsékelten emelkedett kardiolipin IgG igazolódott (83 U/ml) (1. táblázat). Immunológussal is egyeztetve a vizsgálat megismétlése mellett döntöttünk. A már ismert AT III hiány mellett felmerülő antifoszfolipid-szindróma miatt a NOAC-terápiát K-vitamin-antagonistára váltottuk át (2. ábra). Tájékoztató jelleggel szerzett thrombophiliák irányába vizsgálatokat végeztünk, malignitásra utalót ezek során nem találtunk. A további vizsgálatokkor szisztémás autoimmun kórképre utaló immunszerezológiai eltérés nem igazolódott (1. táblázat). A terápiás INR elérése után jó általános állapotban emittáltuk. 2023. júliusban immunológiai kontrollvizsgálata történt, az ismételt kardiolipin-vizsgálat is pozitív lett (83 U/ml), amely kapcsán immunológus véleménye szerint az antifoszfolipid-szindróma kritériumait kimerítette (2. táblázat). Továbbra is ún. egyszeresen pozitív volt a beteg, a többi antifoszfolipid-antitestben emelkedés nem volt megfigyelhető. A rendelésen a testvére is jelen volt a saját genetikai vizsgálata leletével, amely az antitrombin génjében AT Budapest 3 mutációt igazolt. A Debrecenbe küldött laborvizsgálat betegünkénél is ezt a mutációt igazolta.

Esetünkből több tanulság is levonható. Vénás tromboembólia esetén kiemelkedően fontos a részletes anamnézifelvétel, amely a családi anamnézisre is ki-

**2. TÁBLÁZAT.** Az APS (antifoszfolipid-szindróma) kritériumai, a betegünkénél meglévő kritériumok aláhúzással jelölve. A táblázat az (1) alapján készült

**Az antifoszfolipid-szindróma fennáll, ha legalább 1 klinikai és legalább 1 laboratóriumi kritérium jelen van.**

Klinikai kritériumok:

1. Vaszkuláris trombózis
2. Terhességi morbiditás

Laboratóriumi kritériumok (legalább 1 alkalommal ismételt vizsgálat, 12 hét különbséggel):

1. Lupus-antikoaguláns
2. Anti-kardiolipin-antitest
3. Anti-β2-glikoprotein-antitest

### 3. TÁBLÁZAT. Öröklött és szerzett thrombophiliák. A táblázat a (2) alapján készült

#### A thrombophiliák leggyakoribb okai

##### Öröklött tényezők:

- Leiden-mutáció (V-ös faktor)
- Protrombin 20210A
- Protein C és protein S deficiencia
- Antitrombin-deficiencia

##### Szerzett tényezők:

- Antifosfolipid-szindróma
- Mieloproliferatív betegségek (esszenciális thrombocytaemia, polycythaemia vera)
- Malignitások, illetve ezekre alkalmazott bizonyos terápiák (pl. lenalidomid)
- Immobilizáció, trauma, műtét
- Súlyos máj-, szív- vagy vesebetegség (nephrosis szindróma)
- Terhesség (kiemelve a posztpartum 6 hetet)
- Orális fogamzásgátló-, hormonpótló-kezelés
- Gyulladásozós bélbetegségek

terjed, illetve a fizikális vizsgálat, mivel ez hereditár, illetve szerzett tényezőkre is rávilágíthat (3. táblázat). Fiatal betegeknél ismétlődő tromboembóliás események vagy atípusos megjelenés esetén mindig gondolni kell az öröklött tényezők jelenlétére is a lehetséges szerzett tényezők mellett (atípusos lokalizáció esetén mieloproliferatív betegség gyanújának is fel kell merülnie a differenciáldiagnosztika kapcsán). Elhúzódó immobilizáció kapcsán szerzett tényezők egyértelműen jelen voltak, azonban családi anamnézis alapján már felmerült öröklött thrombophilia gyanúja is. Mindezek ismeretében a heparin dózisének emelése ellenére stagnáló koagulogram már erős gyanút keltett az antitrombin III hiányára. A másik fontos tanulság, amely esetünk fő érdekessége, hogy ha egy thrombophilia fennáll, az nem zárja ki egy másik jelenlétét is. Az antifosfolipid-szindróma igazolódása tovább bonyolítja a dolgot, mivel antifosfolipid-szindróma esetén a NOAC adása jelenleg nem javasolt APS-ben az eddig végzett és lezárult klinikai vizsgálatok alapján. Mind az antitrombin III hiánya, mind pedig az antifosfolipid-szindróma súlyos thrombophilia, kóros vérrögképződéssel járó esemény bekövetkezése után élethosszig tartó antikoaguláns-terápia

szükséges mindkét esetben. Végső következtetésnek levonható, hogy individualizált esetekben fontos a ritkább tromboembóliákra gondolni, illetve megalapozott klinikai gyanú esetén nem elegendő a releváns szűrővizsgálatok halasztott elvégzése, mivel ez az antikoagulálás módját is megváltoztathatja.

#### Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

#### Irodalom

1. Erkan D. Management of antiphospholipid syndrome. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on June 13, 2024.)
2. Kenneth AB. Antithrombin deficiency. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on June 13, 2024.)
3. Russel DH. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on June 13, 2024.)
4. Lawrence LKL. Overview of hemostasis. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on June 13, 2024.)
5. Konstantinides SV, Meyer G, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 21 January 2020; 41(4): 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
6. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008; 358: 1037. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072753>
7. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. Circulation 2005; 112: e28. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.551374>
8. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. Lancet Respir Med 2020; 8: 277–287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30354-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30354-6)
9. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 298. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.182428>