

Cursus Stollingsstoornissen: Het zit in het bloed

Genetische aspecten

Domus Medicus
5 april 2016

Marije Meuwissen
Klinisch geneticus

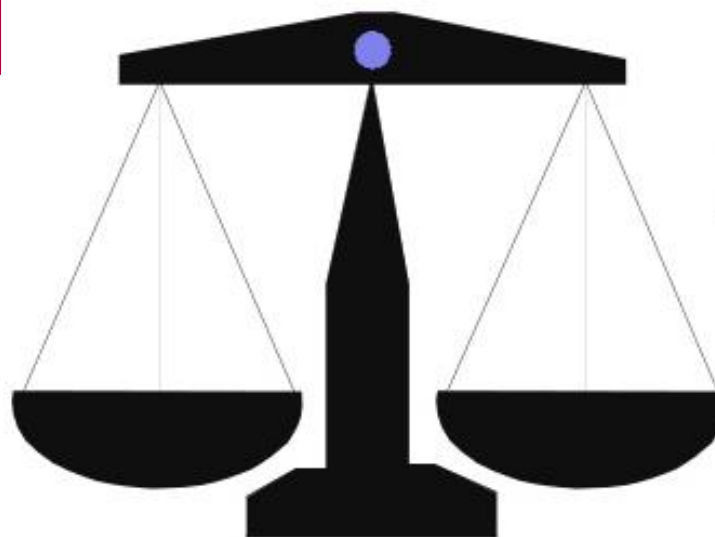


Hemostasis: een balans

Activatie ←	Bloedplaatjes	→	Remming
Activatie ←	Stolling	→	Remming
Activatie ←	Fibrinolysen	→	Remming
Activatie ←	Vaatwand		

Trombose

Bloeding



↑ Coagulatiefactoren

↓ Coagulatieve inhibitoren

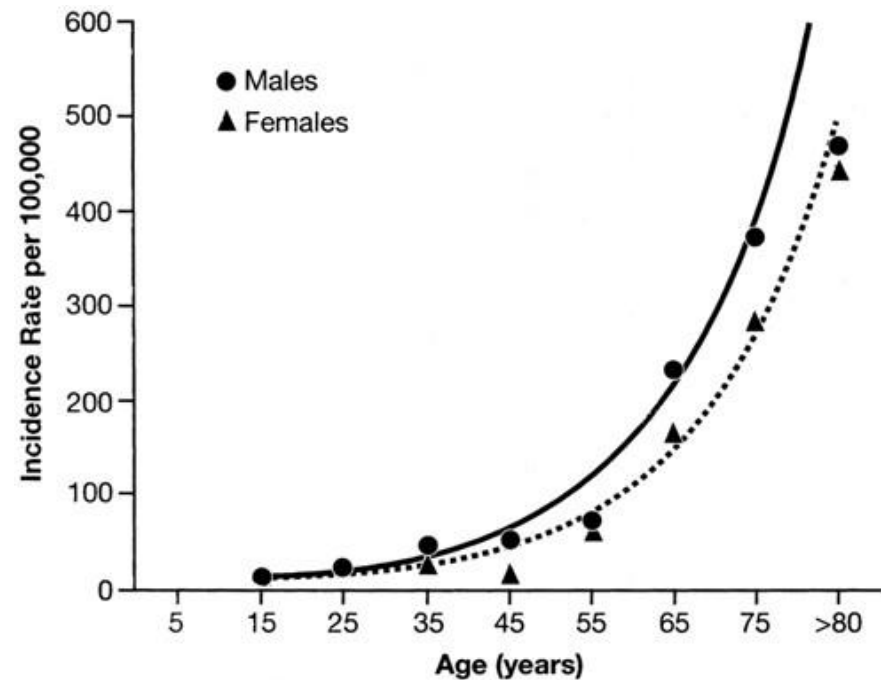
↓ Coagulatiefactoren



Koningin Mathilde
Moeder- en kindcentrum



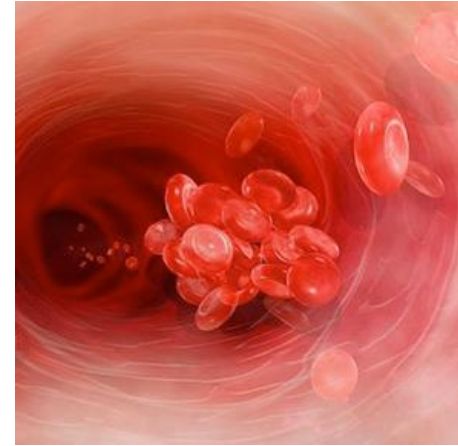
- Veneus Trombo-embolisme
 - Diep veneuze trombose (DVT)
 - Pulmonale embolie (PE)
- Incidentie (jaarlijks)
 - 1-2/ 1000 individuen per jaar
 - Risico neemt toe met de leeftijd
 - Kinderen: 5/100.000
 - Ouderen: tot 1%



White RH, Circulation, 2003



- Trombofilie: Verhoogde neiging tot het ontwikkelen van trombo-embolische complicaties.
- Erfelijke trombofilie
 - Trombotische episode op jonge leeftijd (<45 jaar)
 - Recidiverende episoden
 - Positieve familieanamnese
 - Zeldzame locatie (bv. vena porta, mesenteriale vaten, sinus sagittalis)
 - Uitgebreide trombose (bv. Purpura fulminans)



Genetische factoren bij trombofilie

- **Deficiënties**

- Antitrombine
- Proteïne C
- Proteïne S

Autosomaal dominante overerving

- Lage prevalentie
- Hoge risicofactor voor trombose

- **Gain of function**

- Verhoogde functie van procoagulatie factoren
 - Factor V Leiden
 - Protrombine mutatie G20210A)
- Hoge prevalentie (>2%)
- Lager risico op trombose

Autosomaal dominante/ recessieve overerving



Bijdragende niet-genetische factoren aan trombofilie

- Vliegreizen
- Centraal-veneuze catheters
- Zwangerschap
- Orale anticonceptiva (OACs)
- Hormone replacement therapie (HRT)
- Selectieve oestrogeen receptor modulatoren (SERMs)
- Orgaantransplantatie
- Hogere leeftijd
- Operatieve ingrepen



Bijdragende verworven trombofilie-aandoeningen

- Antifosfolipiden-antilichamen
- Hyperhomocysteinemie
- Hoge factor VIII-levels
- Maligniteiten



“Milde”
trombofilieën



“Sterke”
trombofilieën

- Heterozygotie prothrombine G20210A
- Heterozygotie FVL

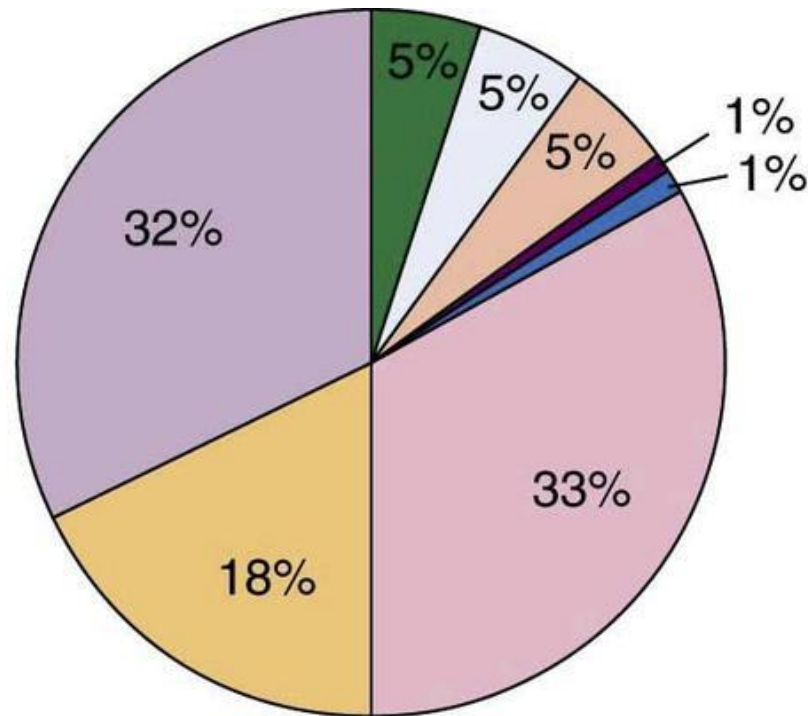


“Sterke”trombofiliën met een hoog herhalingsrisico

- Homozygotie voor FVL
- Homozygotie voor protrombine G20210A mutatie
- Dubbel heterozygotie voor FVL en II20210
- Proteïne C deficiëntie
- Proteïne S deficiëntie
- Antitrombine deficiëntie
- Antifosfolipide antilichamen syndroom



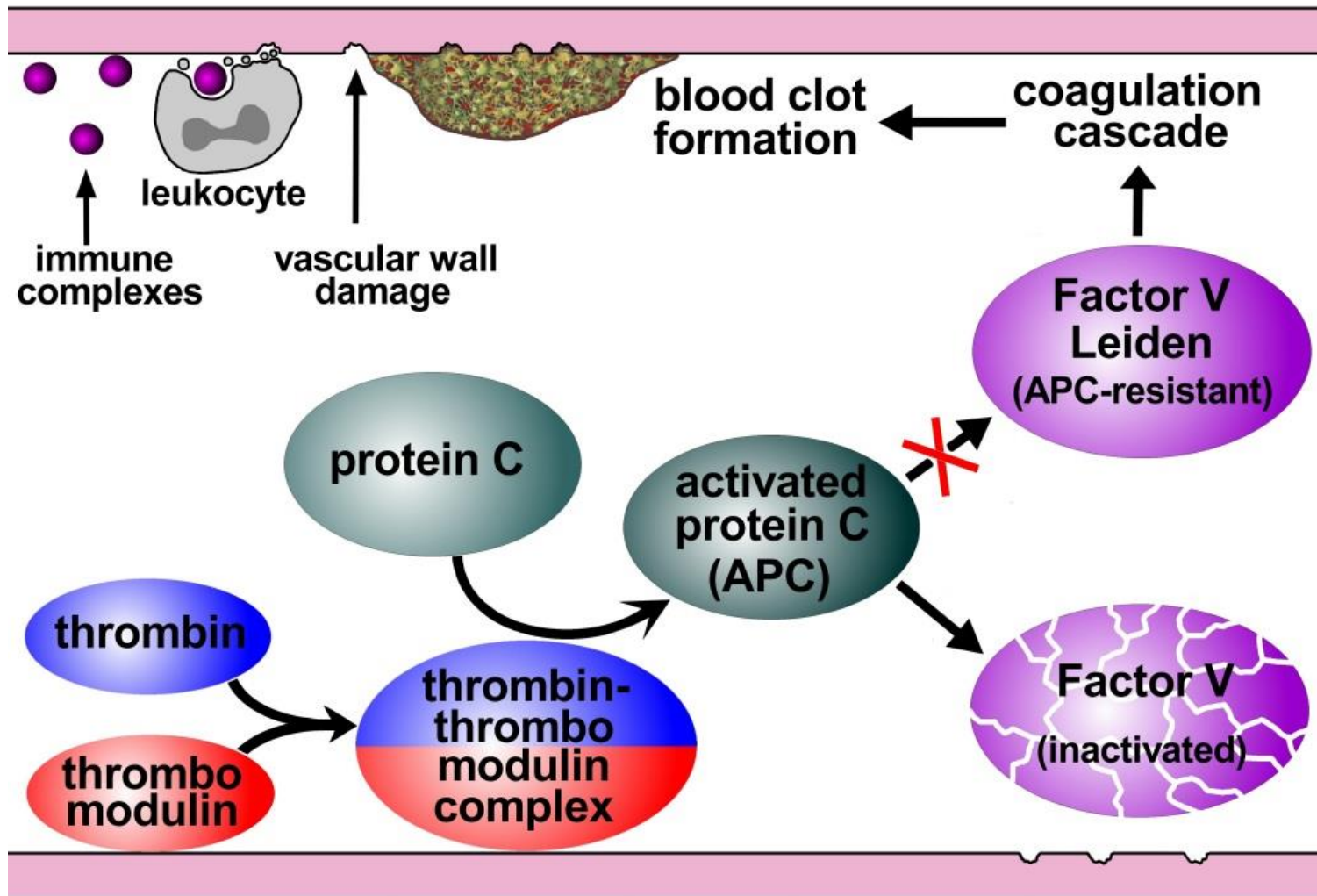
Voorkomen van genetische trombofilie in patiënten met idiopathische VTE



- | | |
|---|--|
|  Protein C deficiency |  Other congenital disorders |
|  Protein S deficiency |  APC-R |
|  Antithrombin deficiency |  PT G20210A |
|  Plasminogen deficiency |  Unclear cause |



Factor V Leiden gerelateerde trombofilie



Factor V Leiden gerelateerde trombofilie

- Diagnostiek:
 - APC-resistentie assay
 - Sensitiviteit en specificiteit voor FVL van vrijwel 100%
 - Moeilijk om te differentiëren tussen heterozygotie en homozygotie
 - Genetische screening *F5*-gen.
 - Factor V Leiden (FVL): specifieke c.1691G>A, p. Arg506Gln mutatie
 - Ook andere mutaties komen in zeldzame gevallen voor:
 - Factor V Cambridge
 - Factor V Hong Kong
 - Polymorfisme “R2-allel” (7,5% van Italiaanse bevolking is drager)



Factor V Leiden gerelateerde trombofilie: Prevalentie

- Heterozygotie in 3-8% van populatie in Europa en VS
- Zeer zeldzaam in Azië, Afrika en oorspronkelijke populatie van Australië
- Homozygositeit in ongeveer 1:5000

- Heterozygoten: Risico op VTE x5
- Homozygoten: Risico op VTE x80



Protrombine-gerelateerde trombofilie

- Verhoogde levels van (normaal) protrombine eiwit (FII)
- Diagnose:
 - Genetische analyse *F2*-gen: 20210G>A (G20210A)
- Heterozygotie in 1,7-3% van populatie in Europa en VS
- Zeer zeldzaam in Azië, Afrika en oorspronkelijke populatie van Amerika
- Zwakke risicofactor bij geïsoleerd defect, bij combinaties met andere genetische factoren verhoogd risico
- Prevalentie van homozygositeit 1:10.000
- Dubbele heterozygositeit met FVL in 1:1000



Table 2: Prevalence of genetic defects among Caucasians [15]

	Incident VTE (%)	Recurrent VTE (%)	Normal population	Relative thrombotic risk
Activated Protein C resistance (Factor V Leiden)	20	40–50	3–7	3–7 heterozygotes 50–100 homozygotes
Prothrombin G20210A mutation	3–8	15–20	1–3	2–8 heterozygotes
Antithrombin deficiency	1–2	2–5	0.02–0.04	5
Protein C deficiency	2–5	5–10	0.2–0.5	6–10
Protein S deficiency	1–3	5–10	0.1–1	2



Table 1. Risks for and Incidence of a First Episode of Venous Thrombosis

Absoluut risico is laag

Variable (Reference)	Relative Risk	Annual Incidence, %
Normal	1	0.008
Hyperhomocysteinemia (5)	2.5	0.02
Homozygous MTHFR C677T mutation (9)	1	
Prothrombin G20210A mutation (3)	2.8	0.02
Oral contraceptive use (10)	4	0.03
Factor V Leiden heterozygote (7)	7	0.06
Oral contraceptive use and factor V Leiden mutation (10)	35	0.3
Factor V Leiden homozygotes (11)	80	0.5–1



Trombofilie: Redenen voor een test

- Bepalen van herhalingsrisico vanuit therapeutische consequenties (bijvoorbeeld duur van anticoagulantia-behandeling)
- Aantonen van trombofilie heeft consequenties voor management van asymptomatische familieleden
- Patiënt wil beter begrijpen waarom het trombose opgetreden is
- Contra's:
 - Bij eerste VTE geen onderscheid in therapie
 - Hoge kostprijs



Wie te testen?

- 1^e VTE < 50^e jaar zonder uitlokkende factoren
- VTE op ongewone locaties
 - Cerebrale, mesenterische, portale, hepatische venen
- VTE tijdens zwangerschap/ postpartum
- VTE bij oestrogeen-bevattende OACs en HRT
- VTE zonder uitlokkende factoren met 1^e graads familielid met VTE < 50^e jaar



Test ook te overwegen bij...

- Voorgeschiedenis van VTE zonder uitlokkende factoren wanneer overwogen wordt anticoagulantia te stoppen
- Vrouwen met onverklaarde miskramen in 2^e trimester
- 1^e VTE bij tamoxifen-behandeling
- 1^e VTE (idiopathisch) >50^e jaar
- Neonaten en kinderen met idiopathische VTE of stroke



Wanneer niet testen?

- Als algemene populatie screening/ prenatale screening
- Routinescreening voor start OACs
- Volwassenen met VTE in de setting van belangrijke transiënte factoren
 - Operatie, trauma
- Routine testing in volwassenen met arteriële trombose
- Individuën met VTE zonder uitlokkende factoren die al langdurige anticoagulantiebehandeling krijgen
- Routine screening tijdens zwangerschap
- Routine testing in vrouwen met miskramen, preëclampsie
- Neonaten en kinderen met trombose bij centraal-veneuze catheter
- Routine testing van asymptomatische kinderen



Casus man 54 jaar oud

- 2008: Idiopathische VTE (DVT en bilateraal PE)
 - BMI 30
 - Roken 30 pakjaren
 - Heterozygote factor V Leiden
 - Coumarinetherapie 17 maanden
- 2009: DVT linker been en PE na 6 uur vliegen
 - 9 weken na stoppen coumarinetherapie
 - Gestopt met roken na 1^e VTE
 - Aanvullende work-up: geen additionele stollingsstoornissen
 - Opstarten coumarinetherapie nadien
 - Geen nadelige events of VTE meer gehad



White et al, Hosp Pharm 2014



Koningin Mathilde
Moeder- en kindcentrum



Casus man 54 jaar oud

- Factor V Leiden heterozygoot: milde risicofactor
- Richtlijnen: 3 maanden / 6-12 maanden anticoagulatetherapie
- Risicofactoren:
 - Stoppen met anticoagulantia (1^e 8-9 weken)
 - Vliegereizen (>8 uur) milde risicofactor
 - Echter in factor V Leiden risico vliegereizen verhoogd (16x)
 - Roken: milde risicofactor (1,5x)
 - BMI 25-30: 1,7x verhoogd risico
 - BMI > 30 (obesitas): 2,4x verhoogd risico
 - Obesitas en factor V Leiden: 7,9x verhoogd risico



White et al, Hosp Pharm 2014



Koningin Mathilde
Moeder- en kindcentrum



Casus vrouw 22 jaar oud

- Mesenteriale veneuze trombose
- Work-up:
 - Exclusie vasculitis
 - Hepatitis B, C en HIV negatief
 - Stollingsonderzoek:
 - Proteïne C en S, antitrombine negatief
 - Heterozygote mutatie factor V Leiden
 - Heterozygote protrombine G20210A mutatie
 - Coumarinetherapie
 - Advies:
 - Levenslange behandeling (INR streefwaarde 2-3)
 - Vermijden van orale anticonceptiva
 - Screening van familieleden



Karmacharya et al, World J Gastroenterol 2013

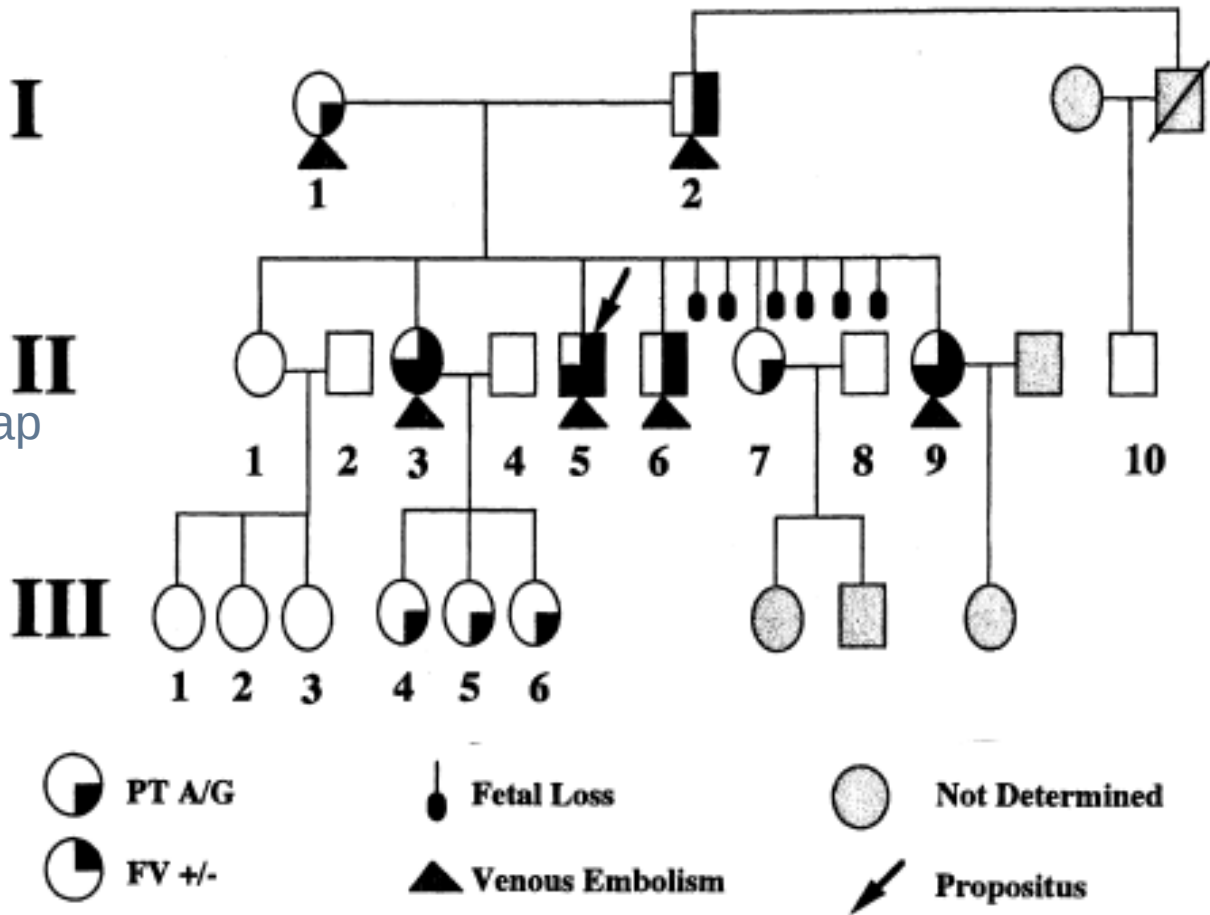


Koningin Mathilde
Moeder- en kindcentrum



Clinical and analytical relevance of the combination
of prothrombin 20210A/A and factor V Leiden:
results from a large family

- I.1 DVT 63
- I.2 DVT61 na OK
- II.3 DVT 41 na OK
- II.5 DVT/ PE 39 na trauma
- II.6 DVT 40 na OK
- II.9 DVT 34 in zwangerschap



2. Bloedingsstoornissen

- Ziekte van Von Willebrand
- Hemofilie A en B

Samen > 90%
van alle
bloedingsziekten

- Zeldzame bloedingsziekten
 - Deficiënties van coagulatiefactoren I, II, V, VII, X; XI, XIII
 - Gecombineerde factor deficiënties
 - 3-5% van alle genetische coagulatiestoornissen
 - Meestal AR
 - Soms ook klachten in heterozygoten
 - (mn factor VII en XI deficiëntie)



Koningin Mathilde
Moeder- en kindcentrum

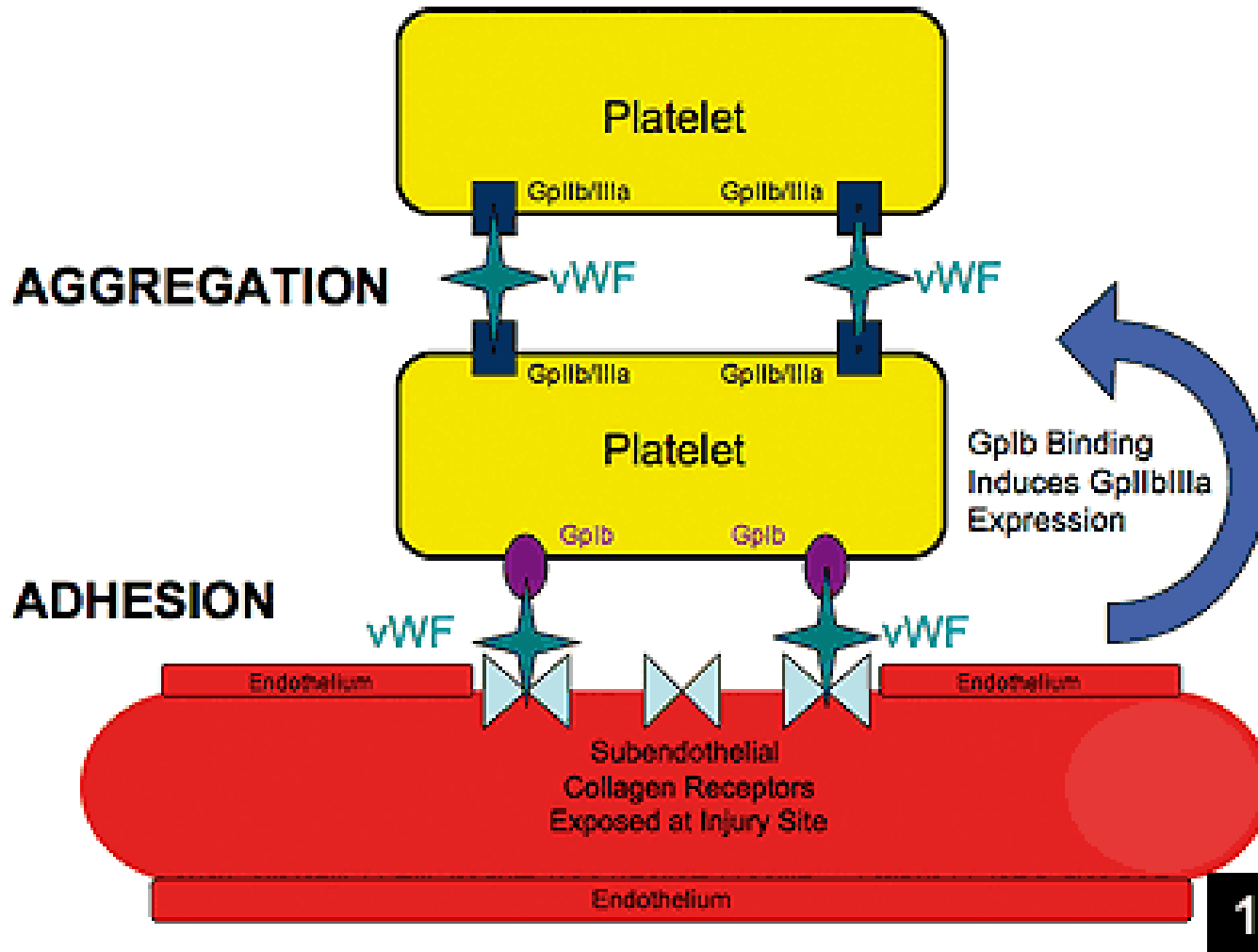


Ziekte van Von Willebrand: Klinische kenmerken

- Hematomen zonder voorgaand trauma
- Recurrente epistaxis
- Tandvleesbloedingen of bloedingen na tandheelkundige ingrepen
- Menorrhagie
- Verlengd bloeden na operatie, trauma of bevalling



Ziekte van Von Willebrand



Ziekte van Von Willebrand: Typen

Type VWD	Kenmerken
VWD type 1	Partiële kwantitatieve deficiëntie van in essentie normaal VWF
VWD type 2	Kwalitatieve deficiëntie door defect VWF Verdeeld in 4 typen op basis van de functie van VWF
VWD type 3	Complete kwantitatieve deficiëntie van (vrijwel afwezig) VWF



Koningin Mathilde
Moeder- en kindcentrum



Ziekte van Von Willebrand: Klinische kenmerken

Type VWD	% voor komen	Kenmerken	Overerving
VWD type 1	70%	Milde mucocutane bloedingen	AD (AR)
VWD type 2	25%		
Type 2A		Mild/ matige mucocutane bloedingen	AD (AR)
Type 2B		Mild/ matige mucocutane bloedingen, thrombocytopenie	AD
Type 2M		Mild/ matige mucocutane bloedingen	AD
Type 2N		Ernstige bloedingen bij operaties, lijkt op milde hemofilie A	AR
VWD type 3	<5%	Ernstige mucocutane en musculoskeletale bloedingen	AR



Ziekte van Von Willebrand: Erfelijkheid

- Gen: *VWF*

Type	Mutatiedetectie VWF
VWD type 1	68% - meestal in exonen 18-28
VWD type 2	94% -meestal exon 28 voor 2A, 2B en 2M -Meestal exon 18-20 voor 2N
VWD type 3	94% (verspreid over hele gen)

- Niet aantonen van pathogene variant in *VWF* – gen excludeert VWD niet
- -> VWD hemostase factor assays blijven belangrijk in diagnose
- Penetrantie en expressie kunnen variabel zijn (mn type 1)

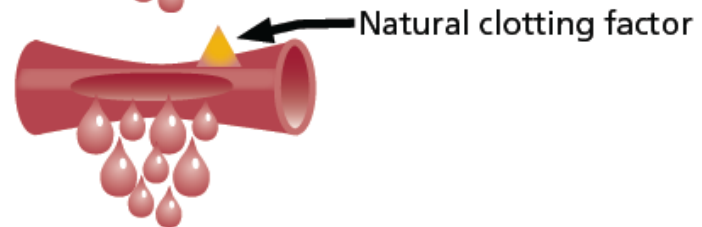


Injury Occurs

Injury to blood vessel results in bleeding.



Vessel constricts and clotting factors are activated.



Normal

Natural clotting factor helps form a strong platelet plug.

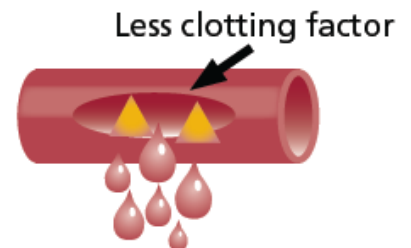


A stable fibrin mesh forms a sealed clot over the platelet plug to stop the bleeding.

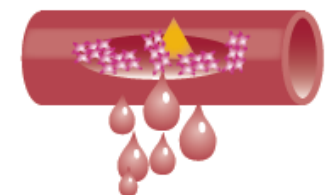


Hemophilia

Lack of natural clotting factor means only a weak platelet plug can form.



Incomplete fibrin mesh allows bleeding to continue.



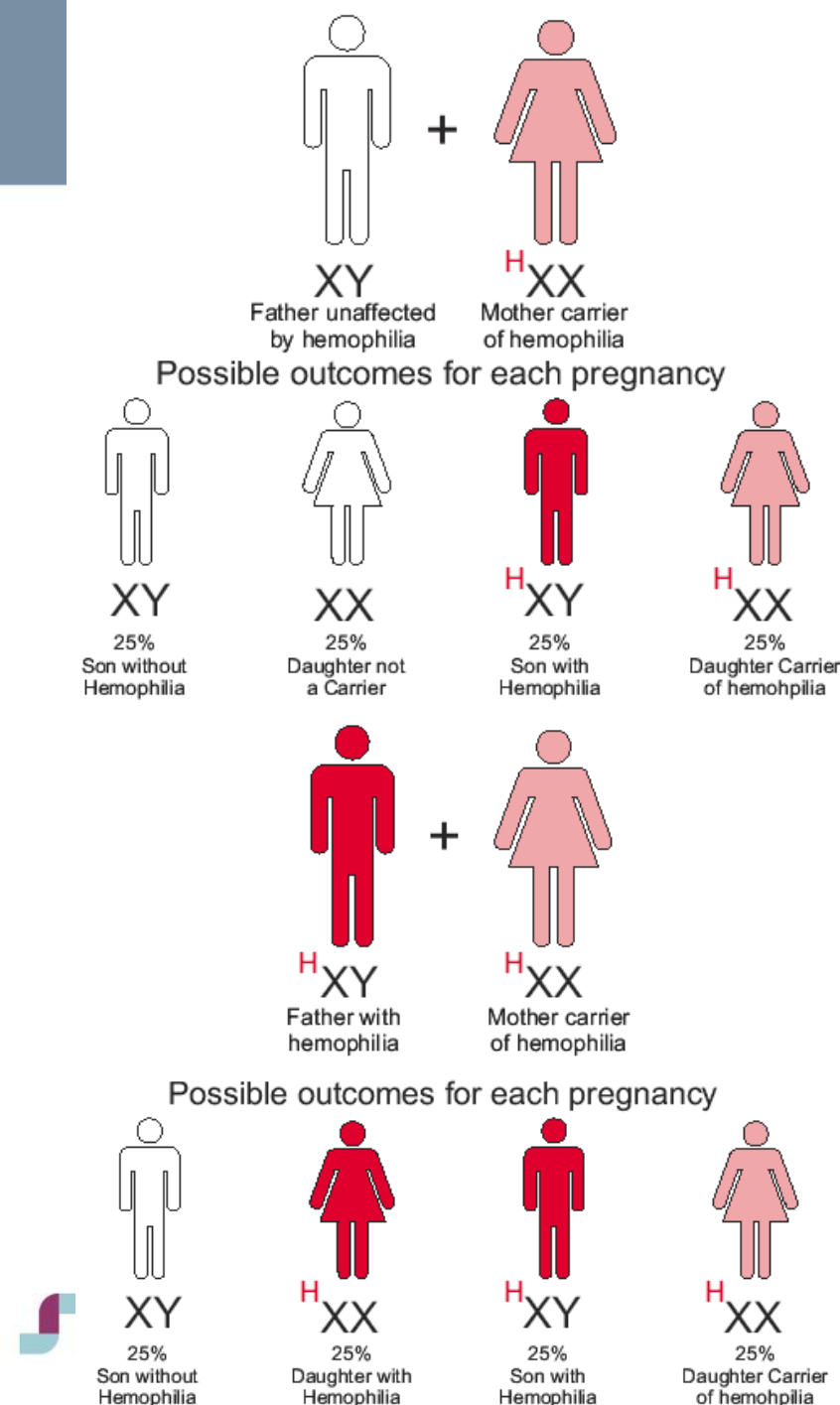
Hemofilie A en B: Klinische kenmerken

- Hemartrosis na mild/ afwezig trauma
- Hematomen in diepe spieren
- Intracraniële bloedingen
- Neonatale cephaalhematomen
- Verlengde/ nieuwe bloedingen na tandheelkundige ingrepen of circumcisie of na chirurgie
- Onverklaarde GI-bloedingen of hematurie
- Menorrhagie
- Verlengde neusbloedingen
- Overmatige blauwe plekken

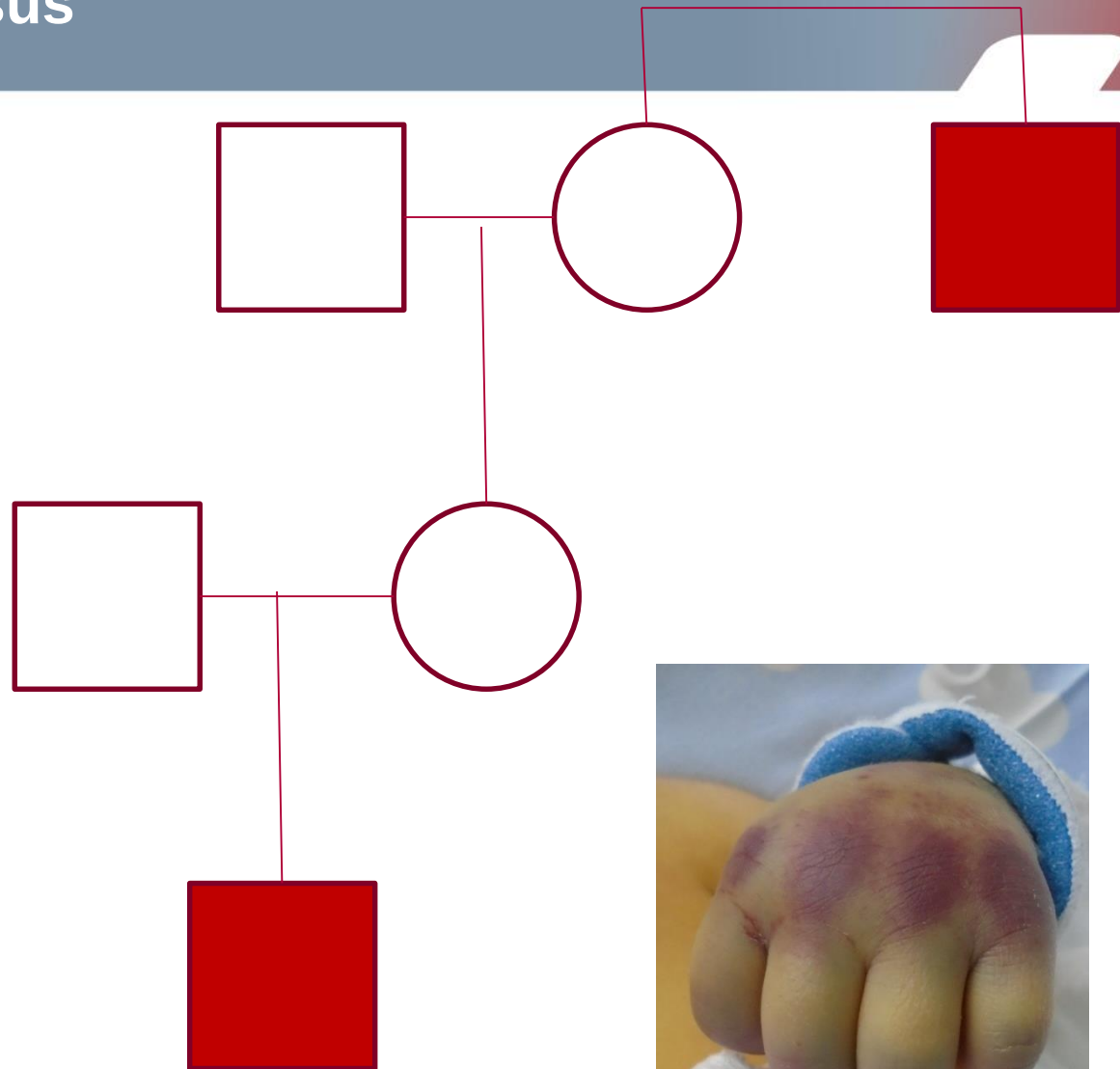


Hemofilie A en B

- Hemofilie A: Deficiëntie van factor VIII
 - Mutaties in *F8*-gen
- Hemofilie B: Deficiëntie van factor IX
 - Mutaties in *F9*-gen
- Klinisch niet te onderscheiden
- Beiden geslachtsgebonden overerving
- Volledige penetrantie
- Vrouwen soms symptomatisch (maar mild)



Hemofilie B: casus



Koningin Mathilde
Moeder- en kindcentrum



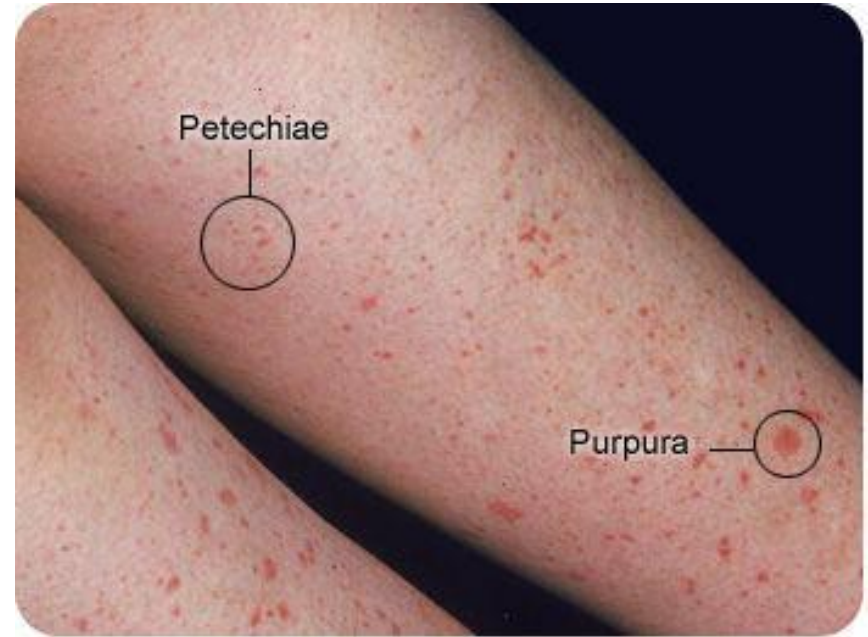
Thrombocytopenic Purpura (TTP) (Upshaw-Schulman syndroom)

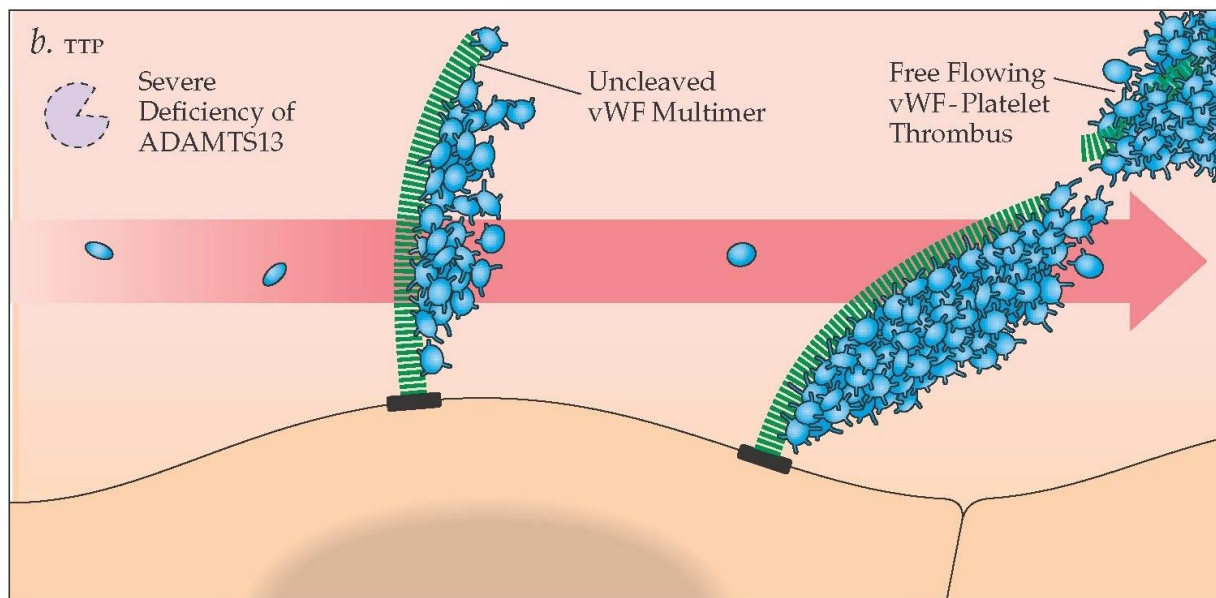
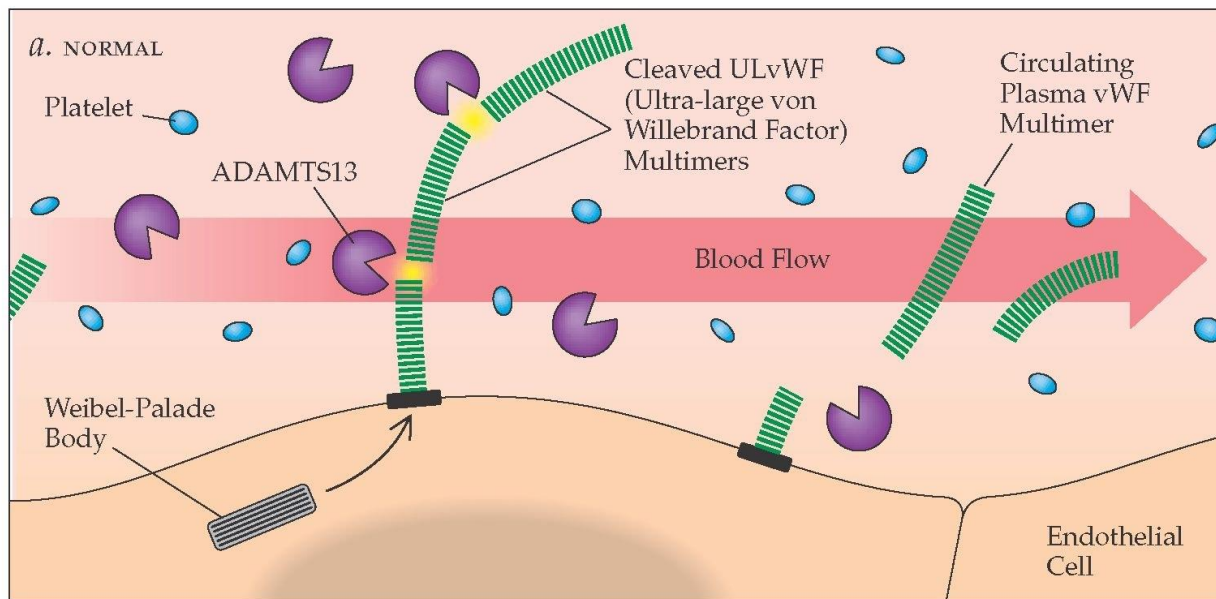
- 1947:
 - Gegeneraliseerde plaatjestrombose in arteriolen en capillairen
 - Verbruik van plaatjes in de vorming van vele plaatjestrombi
- 1970:
 - Succesvolle behandeling met plasma uitwisseling of infusie
- Schulman (1960) en Upshaw (1978)
 - Ongewoon grote VWF multimeren in het plasma van patiënten
- 1997:
 - Missende VWF-cleavage protease activiteit
- 2001:
 - Mutaties in *ADAMTS13* aangetoond (VWF-cleaving protease)



Thrombocytopenic Purpura (TTP) (Upshaw-Schulman syndroom)

- Koorts
- Trombocytopenie
 - Petechieën/ purpura
- Hemolyse
- Nierbeschadiging
- Neurologische schade
- Behandeling:
 - Plasmaferese
 - Toedienen van plasma





TTP: ADAMTS13 deficiëntie ($<5\%$ van normale hoeveelheid)

- Verworven vorm (auto-immuun)
 - Door circulerende anti-ADAMTS13 antilichamen
 - In 94-97% van idiopathische TTP en verworven ADAMTS13 deficiëntie
 - Mogelijk ook genetische predispositie voor ontwikkelen van antilichamen
 - Hogere frequentie van heterozygoot dragers van *ADAMTS13* mutaties
- Congenitale ADAMTS13 deficiëntie en erfelijke TTP
 - Autosomaal recessieve *ADAMTS13* mutaties



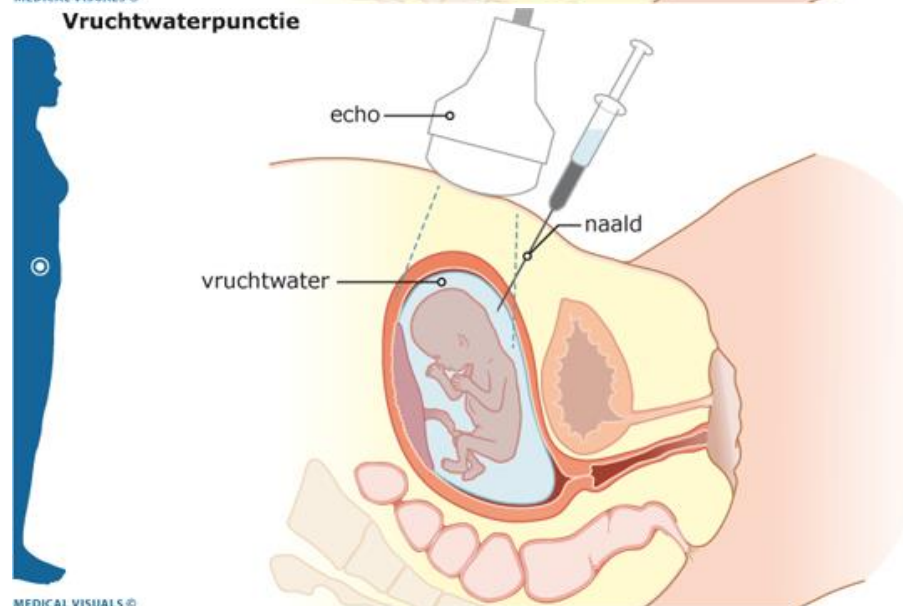
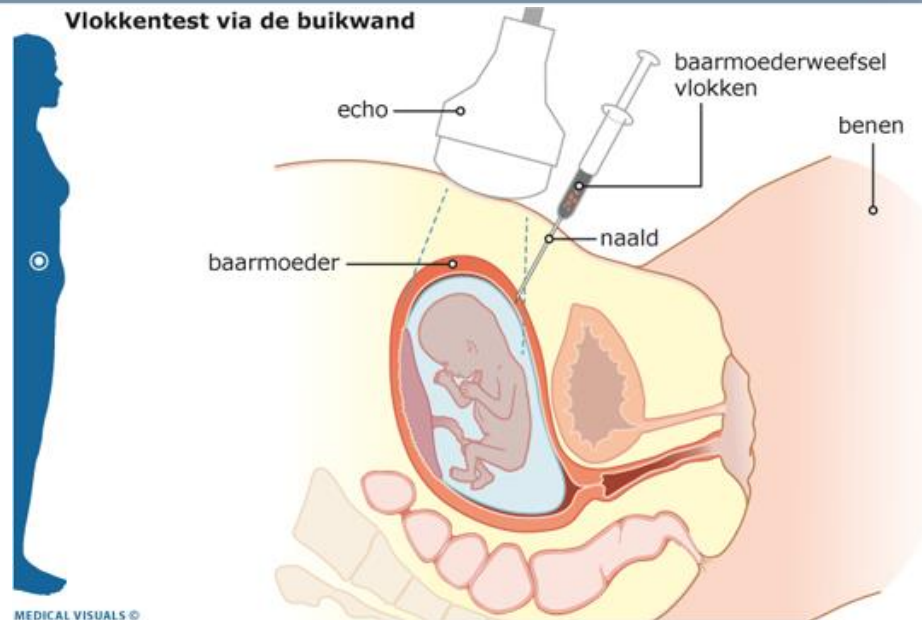
- Wereldwijd ongeveer 150 patiënten
- In 50% eerste aanval op kinderleeftijd
- Andere helft symptomatisch tot 20-40 jaar
- Enkele asymptomatisch > 60^e jaar
- Vaak chronisch recurrent karakter
- Triggers voor aanval:
 - Zwangerschap
 - Alcoholintake
- Complicaties: neurologische klachten, nierfalen



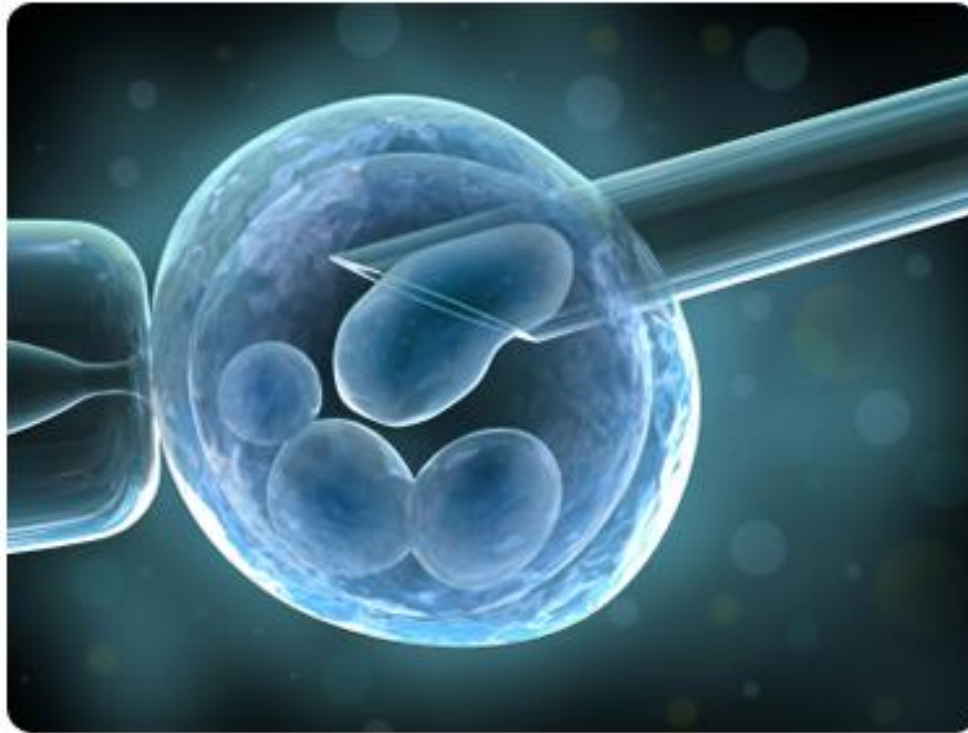
- Behandeling:
 - Acute episodes te vermijden door plasma infusies elke 2-3-weken
 - (niet nodig bij patiënten met evidente vermijdbare triggers/infrequente aanvallen)



Hemofilie A, B en VWD type 3, TTP en kinderwens: Prenatale Diagnostiek



Hemofilie A, B en VWD type 3, TTP en kinderwens: Pre-implantatie Genetische Diagnostiek (PGD)





Marije.Meuwissen@uza.be



Koningin Mathilde
Moeder- en kindcentrum

UZA



Risico's op VTE

Table 1 Risk of venous thromboembolism associated with various thrombophilias

Thrombophilia	Risk relative to persons without the respective thrombophilia	
	First VTE	Recurrent VTE
Thrombophilia not present	Reference group	Reference group
Heterozygous II G20210A	3.8 (95 % CI 3.0–4.9) [34]	1.45 (95 % CI 0.96–2.21) [31]
Heterozygous FVL	4.9 (95 % CI 4.1–5.9) [34]	1.56 (95 % CI 1.14–2.12) [31]
Homozygous II G20210A	Insufficient data	Insufficient data
Heterozygous FVL + heterozygous II G20210A ^a	20 (95 % CI 11.1–36.1) [34]	1.0 (95 % CI 0.6–1.9) [32] or 4.81 (95 % CI 0.50–46.3) [31]
Homozygous FVL ^a	18 (95 % CI 4.1–41) [33]	1.2 (95 % CI 0.5–2.6) [32] or 2.65 (95 % CI 1.18–5.97) [31]
Protein S deficiency	30.6 (95 % CI 26.9–55.3) [30]	Increased, but insufficient data for accurate risk assessment
Protein C deficiency	24.1 (95 % CI 13.7–42.4) [30]	
Antithrombin deficiency	28.2 (95 % CI 13.5–58.6) [30]	
APLA	Increased, but data insufficient and too heterogenous for accurate risk assessment	Available evidence is of very low quality: Any APLA positive: 1.41 (95 % CI 0.99–2.00) [35] Anticardiolipin positive: 1.53 (95 % CI 0.76–3.11) [35] Lupus anticoagulant positive: 2.83 (95 % CI 0.83–9.64) [35]

APLA antiphospholipid antibody, FVL Factor V Leiden, II G20210A prothrombin G20210A mutation, VTE venous thromboembolism

^a Due to discrepant data in the literature it is unclear what the risk for recurrent VTE is in patients with these thrombophilias



Koningin Mathilde
Moeder- en kindcentrum



Risico's op VTE

Table 1 Risk of venous thromboembolism associated with various thrombophilias

Thrombophilia	Risk relative to persons without the respective thrombophilia	
	First VTE	Recurrent VTE
Thrombophilia not present	Reference group	Reference group
Heterozygous II G20210A	3.8 (95 % CI 3.0–4.9) [34]	1.45 (95 % CI 0.96–2.21) [31]
Heterozygous FVL	4.9 (95 % CI 4.1–5.9) [34]	1.56 (95 % CI 1.14–2.12) [31]
Homozygous II G20210A	Insufficient data	Insufficient data
Heterozygous FVL + heterozygous II G20210A ^a	20 (95 % CI 11.1–36.1) [34]	1.0 (95 % CI 0.6–1.9) [32] or 4.81 (95 % CI 0.50–46.3) [31]
Homozygous FVL ^a	18 (95 % CI 4.1–41) [33]	1.2 (95 % CI 0.5–2.6) [32] or 2.65 (95 % CI 1.18–5.97) [31]
Protein S deficiency	30.6 (95 % CI 26.9–55.3) [30]	Increased, but insufficient data for accurate risk assessment
Protein C deficiency	24.1 (95 % CI 13.7–42.4) [30]	
Antithrombin deficiency	28.2 (95 % CI 13.5–58.6) [30]	
APLA	Increased, but data insufficient and too heterogenous for accurate risk assessment	Available evidence is of very low quality: Any APLA positive: 1.41 (95 % CI 0.99–2.00) [35] Anticardiolipin positive: 1.53 (95 % CI 0.76–3.11) [35] Lupus anticoagulant positive: 2.83 (95 % CI 0.83–9.64) [35]

APLA antiphospholipid antibody, FVL Factor V Leiden, II G20210A prothrombin G20210A mutation, VTE venous thromboembolism

^a Due to discrepant data in the literature it is unclear what the risk for recurrent VTE is in patients with these thrombophilias

