

Monogenetische Risikofaktoren einer Thrombophilie

Einleitung

Unter einer Thrombophilie versteht man die Prädisposition für ein erhöhtes Risiko für venöse oder arterielle Thrombosen aufgrund angeborener Störungen des hämostatischen Systems. Venöse Thromboembolien (VTE) einschließlich Lungenembolie haben in allen Zivilisationen

große Bedeutung für Morbidität und Mortalität. Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse steigt von der Kindheit mit einer jährlichen Rate von 1 pro 100.000 auf annähernd 1–3 pro 1000 Personen und Jahr jenseits des 80. Lebensjahres exponentiell an [16, 20].

Als angeborene Thrombophilie bezeichnet man eine genetisch determinierte Neigung zu vermehrten VTE, die charakteristischerweise bereits vor dem 40.–45. Lebensjahr in Erscheinung tritt und mit einer familiären Häufung und Ereignissen ohne erkennbare äußere Ursache sowie vermehrten Rezidiven einhergeht [10]. Etwa 20–30% der Patienten mit einem VTE-Erstereignis berichten über mindestens eine erstgradig verwandte Person mit VTE-Anamnese. Monogene hereditäre Mangelzustände der physiologischen Gerinnungsinhibitoren Antithrombin (AT), Protein C (PC) und Protein S (PS) („Inhibitor-mängel“) sind mit einer Thrombophilie verbunden [1]. Als Ursache eines AT-, PC- oder PS-Mangels kann man meist eine einzelne Genmutation nachweisen, die zur Translation eines defekten Proteins und in dessen Folge zum Phänotyp eines thromboembolischen Krankheitsbildes führt. Weitere Störungen in anderen Genen des hämostatischen Systems, z. B. im *Faktor-5*- und *Prothrombin*-Gen, die ebenfalls mit einer hereditären Thrombophilie assoziiert sind, werden in einem anderen Kapitel dieser Journalausgabe vorgestellt.

Das natürliche Antikoagulantensystem

AT ist der wichtigste direkte Inhibitor des Thrombins, der aktivierten Gerinnungsfaktoren Xa (FXa) und IXa (FIXa) sowie in geringerem Maße auch der Faktoren XIa (FXIa) und XIIa (FXIIa). Es zählt zur Familie der Serinproteinaseinhibitoren (Serpine) und zirkuliert als einkettiges Glykoprotein (MW 58,2 kD) mit einer Konzentration von 3–5 µmol/l und einer Halbwertszeit (HWZ) von etwa 40–60 h im Blutplasma. Heparin bzw. heparinähnliche Glykosaminoglykane steigern die AT-Aktivität, indem sie eine Konformationsänderung induzieren und seine Affinität zu Thrombin und den anderen Zielenzymen potenzieren [13].

Das PC-System ist ein natürlicher antikoagulanter Regulationsweg zur Kontrolle der aktiven Gerinnungsfaktoren Va (FVa) und VIIIa (FVIIIa) [4]. PC wird Vitamin-K-abhängig gebildet (MW 62 kD) und weist eine Plasmakonzentration von etwa 50–80 nmol/l sowie eine HWZ von 6–8 h auf. Das PC-System wird durch Bindung von Thrombin an Thrombomodulin (TM) auf der Oberfläche intakter Endothelzellen aktiviert. TM-gebundenes Thrombin wandelt PC in aktiviertes PC (APC) proteolytisch um. APC hemmt die Gerinnungskaskade durch proteolytische Inaktivierung von FVa und FVIIIa. APC benötigt hierzu das Vitamin-K-abhängig gebildete PS als konformationellen Kofaktor. PS zirkuliert im Plasma zu etwa 40% als freies Protein, der Rest gebunden an C4b-bindendes Protein (C4b-BP), einen

Abkürzungen	
APC	aktiviertes Protein C
Ala	Alanin
Arg	Arginin
AT	Antithrombin
CpG	Cytosin-phosphatidyl-Guanosin
C4b-BP	C4b-bindendes Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure (=acid)
ELISA	„enzyme-linked immuno sorbent assay“
FVa	Gerinnungsfaktor Va
FVIIIa	Gerinnungsfaktor VIIIa
FXa	Gerinnungsfaktor Xa
Gln	Glutamin
Gly	Glycin
HBS	Heparinbindungsstelle
HWZ	Halbwertszeit
Leu	Leucin
MW	Molekulargewicht
PC	Protein C
Pro	Prolin
PROS1	Protein-S-Gen 1
PROS2	Protein-S-Gen 2 (Pseudogen)
PS	Protein S
RS	reaktive Seite
Ser	Serin
TM	Thrombomodulin
VTE	venöse Thromboembolie

Tab. 1 Frequenz angeborener Thrombophilien bei gesunden, nicht selektierten und nach positiven Thrombophiliekriterien selektierten Patienten mit venösen Thrombosen und Thromboembolien (VTE) [17]

Hereditäre Thrombophilie	Gesunde Personen (%)	Nicht selektierte VTE-Patienten (%)	Selektierte VTE-Patienten (%)
Antithrombinmangel	0,02–0,16	1,9	4,3
Protein-C-Mangel	0,2–0,4	3,7	4,8
Protein-S-Mangel	-	2,3	4,3

Regulator des Komplementsystems. Nur freies PS ist als APC-Kofaktor aktiv. Die PS-Plasmakonzentration beträgt 0,12–0,17 µmol/l, seine HWZ etwa 48 h [3].

Angeborene Thrombophilie infolge monogener Ursachen

Molekulare Risikofaktoren für venöse Thrombosen und Embolien

Genetische Ursachen von AT-, PC- bzw. PS-Mängeln umfassen alle Mutationen, die für ein erhöhtes VTE-Risiko infolge Funktionsminderung oder -verlusts des Inhibitors verantwortlich sind. Dies schließt auch jene Polymorphismen ein, für die eine kausale Mutation bis jetzt noch nicht identifiziert wurde, wie z. B. Polymorphismen im *PC-Genpromotor* oder *PS-Gen*. Genmutationen, die einen Funktionsverlust des enkodierten Proteins herbeiführen, sind für die hereditären Mängel von AT, PC und PS verantwortlich. Sie verhindern die Biosynthese eines normalen Proteins (Typ-I-Mangel, quantitatives Defizit mit simultan verminderter Aktivität und Konzentration) oder induzieren die Synthese eines abnormalen Proteins, das intrazellulär abgebaut (Typ I) oder in Form eines funktionsgestörten bzw. defekten Proteins ins Blutplasma sezerniert wird (Typ-II-Mangel, qualitativer Defekt/Dysfunktion mit verminderter Aktivität, aber normaler bzw. nur gering verminderter Konzentration). Unabhängig davon, dass drei verschiedene auf drei unterschiedlichen Chromosomen lokalisierte Gene in die VTE-Entstehung verwickelt sind, weisen sie doch einige Gemeinsamkeiten auf. Bei klinisch manifester familiärer Thrombophilie ist der Vererbungsmodus autosomal dominant.

Antithrombinmangel

Häufigkeit und Phänotyp

Ein AT-Mangel wurde erstmals 1965 von Egeberg [8] bei einer thrombophilen Familie beschrieben. VTE treten bei AT-Mangelpatienten selten vor der Pubertät auf. Nach der Pubertät nimmt, sich mit dem Lebensalter allmählich steigend, die VTE-Häufigkeit zu.

Zwei Phänotypen eines AT-Mangels sind zu unterscheiden:

- Beim Typ-I-Mangel ist das AT um etwa 50% vermindert.
- Beim Typ-II-Mangel steht die Dysfunktion des Proteins im Vordergrund. Er lässt sich in drei Subtypen untergliedern:
 - a) Defekte der reaktiven Seite mit gestörter Interaktion mit dem Zielenzym,
 - b) Defekte der Heparinbindungsstelle (HBS),
 - c) pleiotrope Effekte mit gestörter Proteasehemmung und Heparinbindung.

Die Häufigkeit des symptomatischen AT-Mangels wird für die Allgemeinbevölkerung mit 0,02–0,16% angegeben (■ **Tab. 1**). Demgegenüber kommt ein asymptomatischer Mangel mit einer Frequenz von 1:600 vor [6, 17]. Bei allen Patienten mit venösen Thrombosen liegt seine Häufigkeit zusammengefasst bei 1,9%, bei ausgewählten Patientengruppen mit typischen Thrombophiliemerkmalen hingegen bei 4,3% (■ **Tab. 1**) [17].

Molekulare Grundlage

Die codierende Region für AT befindet sich auf Chromosom 1q23–25, umfasst 13,4 kb DNA und sieben Exons (■ **Abb. 1a**, *links*). Die molekulare Grundlage des AT-Mangels ist sehr heterogen. Die bekannten Mutationen des AT-Gens werden regelmäßig in einer Datenbank publiziert [11] ([\[al.ac.uk/medicine/about/divisions/is/haemo/coag/antithrombin/\]\(http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/is/haemo/coag/antithrombin/\)\).](http://www1.imperi-</p>
</div>
<div data-bbox=)

Zwei Gruppen von Mutationen des Typ-I-Mangels sind beschrieben. Die erste Gruppe umfasst Mutationen mit Einzelnukleotidsubstitutionen (Punktmutationen) sowie kleinen Insertionen bzw. Deletionen von weniger als 22 Basenpaaren. Die zweite repräsentiert große Deletionen, die Teile oder das ganze AT-Gen betreffen; sie sind recht selten und für weniger als 10% der Fälle verantwortlich. Mehr als 100 isolierte *Punktmutationen* sind bislang beschrieben. Die Mechanismen, die je nach Einzelnukleotidsubstitution einen Typ-I-Mangel verursachen können, sind sehr vielfältig:

- ein vorzeitiges Stop-Codon mit Proteinkettenabbruch,
- Störungen der Proteinfaltung,
- der Organisation der Proteingesamtstruktur,
- des transmembranären Proteintransports und
- anderer intrazellulärer Prozessierungsschritte.

Ein Typ-II-Mangel geht üblicherweise auf eine Punktmutation mit konsekutivem Aminosäureaustausch zurück, der ein dysfunktionelles Protein verursacht. Mutationen im Bereich der reaktiven Seite treten in zwei umschriebenen Bereichen auf: den Regionen Ala382/Ala384 oder Gly392/Arg393/Ser394. In der ersten Gruppe ist das mutierte Protein als Inhibitor inaktiv, aber dennoch Substrat der Serinprotease, während die zweite Gruppe AT generiert, das nicht mit Thrombin reagiert. HBS-Mutationen weisen ein niedriges VTE-Risiko auf. Bei den meisten mutanten Proteinen findet man Missense-Mutationen in der positiv geladenen Region Arg24/Arg47/Arg129 an, die mit Glykosaminoglykanen bindet, oder sie weisen eine Distorsion der HBS infolge einer Substitution in den Positionen Pro41, Leu99, Ser116 oder Gln118 auf. Bei AT-Mutanten mit pleiotropen Effekten finden sich Substitutionen in der Region 402–407, die die Proteasehemmung und Heparinaffinität beeinträchtigen.

Repetitive Mutationen treten bei allen Typen von AT-Mängeln auf, besonders aber beim Typ-II-HBS. Hier findet sich

gehäuft ein CpG-Dinukleotid als *Mutations-Hot-Spot*.

Ein homozygoter AT-Mangel ist sehr selten zu finden, da er in der Regel nicht mit dem Leben vereinbar ist (s. Abschnitt „Klinische Manifestation einer Thrombophilie“). Die Detektionsrate bei AT-Mangel liegt bei etwa 70% (■ **Abb. 1a**, rechts).

Protein-C-Mangel

Häufigkeit und Phänotyp

Die ersten Berichte über Familien mit PC-Mängeln und thrombotischen Erkrankungen stammen aus den frühen 1980er-Jahren. Familienuntersuchungen mit PC-Mangelträgern im Vergleich mit -Nichtträgern belegten eindeutig eine Thromboseneigung der Betroffenen analog zum AT-Mangel [12, 18]. Phänotypisch sind PC-Mängel vom Typ I und Typ II zu unterscheiden.

Der PC-Mangel kommt mit einer Prävalenz von 0,2–0,4% in der Allgemeinbevölkerung recht häufig vor (■ **Tab. 1**) [17]. Von den entsprechenden Familien ist jedoch nur eine Minderheit von gehäuften thrombotischen Ereignissen betroffen. Bei nicht selektierten VTE-Patienten wurde eine PC-Mangel-Häufigkeit von 3,7%, bei Patienten mit Merkmalen einer Thrombophilie von 4,8% beobachtet [6, 17]. Familienuntersuchungen belegen, dass vom PC-Mangel betroffene Mitglieder ein 8- bis 10-fach erhöhtes VTE-Risiko aufweisen und im Alter von 40 Jahren mehr als 50% der Betroffenen ein thrombotisches Ereignis erlitten haben.

Molekulare Grundlage

Das PC-Gen ist auf Chromosom 2q13–14 lokalisiert, ist etwa 10 kb groß und enthält 9 Exons (■ **Abb. 1b**, links). Die einem PC-Mangel zugrunde liegenden molekularen Veränderungen sind bei vielen Familien aufgeklärt und äußerst heterogen. Mutationen des PC-Gens werden kontinuierlich in einer Datenbank aktualisiert [15] (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/ns/2/120317.html>). Derzeit finden sich 161 verschiedene PC-Genmutationen in der Datenbank, die meisten davon Missense-Mutationen. Die anderen Defekte umfassen Promotormutationen, Splice-site-Anormitäten, Inframe- und Frameshift-

Zusammenfassung · Abstract

medgen 2008 · 20:211–217 DOI 10.1007/s11825-008-0097-8
© Springer Medizin Verlag 2008

A. Pavlova · H.-J. Hertfelder

Monogenetische Risikofaktoren einer Thrombophilie

Zusammenfassung

Die hereditären Thrombophilien gehören zu den angeborenen Prädispositionen, die thrombotische Ereignisse begünstigen. Die wichtigsten monogenetischen Ursachen für einen venös-thromboembolischen (VTE) Phänotyp stellen Mutationen innerhalb der Gene für die Inhibitoren Antithrombin (AT), Protein C (PC) und Protein S (PS) dar. Die Mutationsprofile in diesen Genen sind sehr unterschiedlich. Die Frequenz von AT-, PC- und PS-Mängeln wird bei VTE-Patienten jeweils mit 1,9%, 2,3% und 3,7% angegeben. Die VTE-Rezidivrate liegt in dieser Gruppe bei etwa 48%. Sie ist für AT-, PC- und PS-Mängel zusammengefasst 1,5-fach, für den AT-Mangel

isoliert betrachtet 1,9-fach höher als bei VTE-Patienten ohne einen dieser Mängel. Die Detektionsrate bei einem Inhibitormangel und VTE-Ereignis liegt bei etwa 70% für AT, bei 60% für PC und bei 30% für PS. Dies unterstreicht das Problem der unterschiedlichen Sicherheit der Diagnose der Phänotypen und der damit zusammenhängenden differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen erworbenem und angeborenem Inhibitormangel.

Schlüsselwörter

Venöse Thrombose · Thromboembolie · Antithrombin · Protein C · Protein S

Monogenetic thrombophilic risk factors

Abstract

Inherited thrombophilias are a group of hereditary conditions that predispose to thrombotic events. The most important monogenetic causes of the venous thromboembolic (VTE) phenotype are mutations in the genes for the coagulation inhibitors antithrombin (AT), protein C (PC), and protein S (PS). Their mutation profiles show high heterogeneity in loss-of-function defects. The frequencies of AT, PC, and PS deficiencies in VTE patients are estimated at 1.9%, 2.3%, 3.7%, respectively. The rate of recurrence in that group is 48.4%. The composite risk of recurrence for VTE patients with AT, PC or PS deficiency is estima-

ted at 1.5 times that for VTE patients without inhibitor deficiency, for those with AT deficiency alone up to 1.9 times. The detection rates for inhibitor deficiency and symptomatic VTE are about 70% for AT, 60% for PC, and 30% for PS. These results demonstrate the problems with the varying accuracy of phenotype diagnostics and differential diagnosis of inherited and intrinsic inhibitor deficiencies.

Keywords

Venous thrombosis · Thromboembolism · Antithrombin · Protein C · Protein S

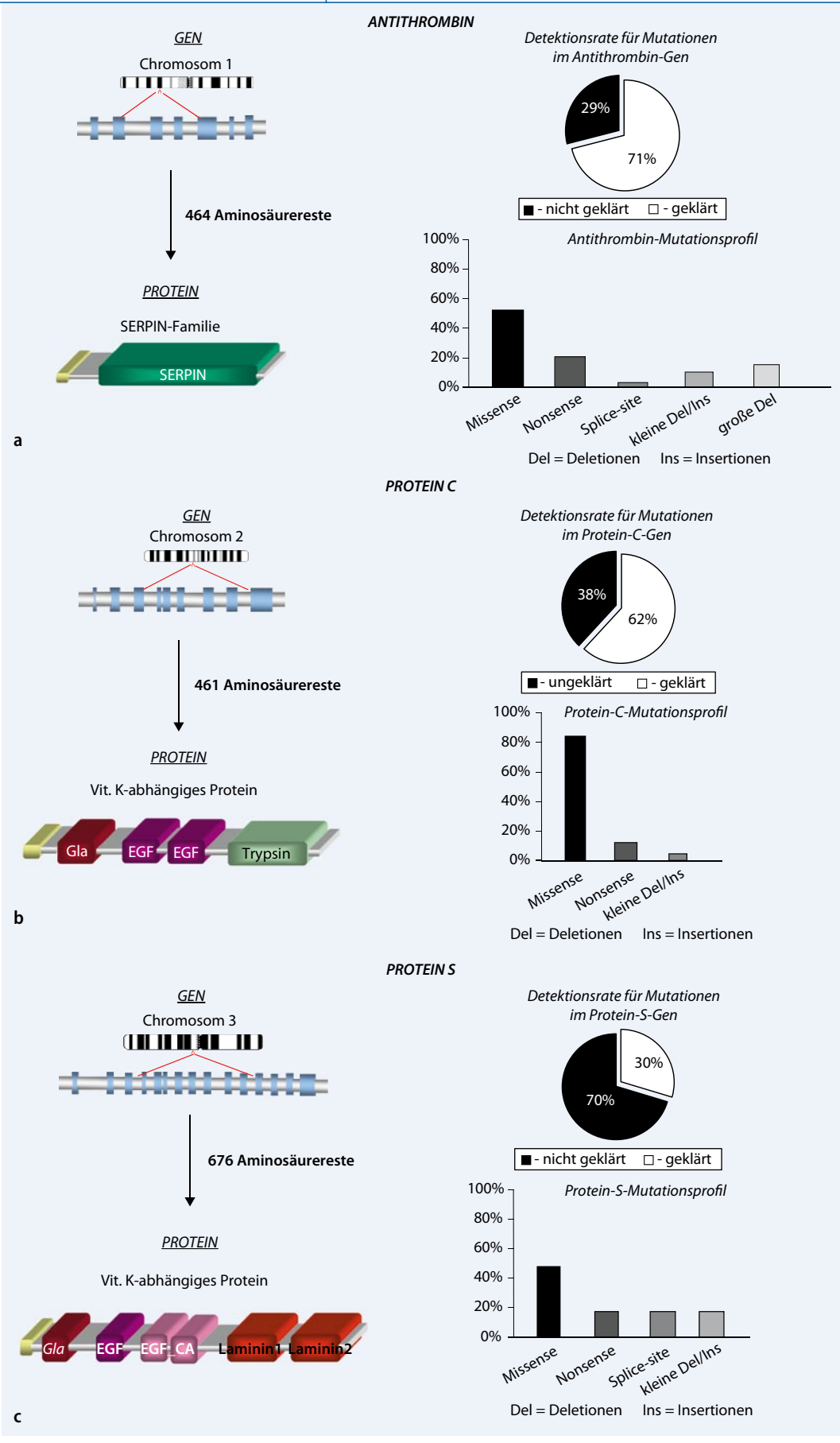


Abb. 1 ◀ **Links:** a Gen- und Proteinstruktur von Antithrombin; b Gen- und Proteinstruktur von Protein C; c Gen- und Proteinstruktur von Protein S. **Rechts:** a oben: Mutationsnachweisrate im AT-Gen, unten: AT-Mutationsspektrum; b oben: Mutationsnachweisrate im PC-Gen, unten: PC-Mutationsspektrum; c oben: Mutationsnachweisrate im PS-Gen, unten: PS-Mutationsspektrum

deletionen, Insertionen, Nonsense- und stumme Mutationen. Die Detektionsrate der molekularen Grundlage eines PC-Mangels liegt bei etwa 60% (■ **Abb. 1b**, *rechts*). Dies weist auf eine erschwerte Korrelation zwischen Phänotyp und Genotyp beim PC-Mangel hin.

Protein-S-Mangel

Häufigkeit und Phänotyp

Ein Zusammenhang zwischen einem PS-Mangel und venösen Thrombosen wurde erstmals 1984 beschrieben. Ein PS-Mangel ist gut mit AT- oder PC-Mängeln vergleichbar: autosomal dominanter Erbgang, inkomplette Penetranz, relativ spätes erstes Auftreten von Symptomen und ein hoher Anteil an Spontanereignissen [14].

Basierend auf Plasmauntersuchungen untergliedert sich der PS-Mangel in einen Typ-I-, einen dysfunktionellen Typ-II- sowie einen Typ-III-Mangel. Letzterer ist durch eine normale PS-Gesamtkonzentration mit einem selektiv niedrigen freien PS-Spiegel von weniger als 40% und simultan niedriger PS-Aktivität charakterisiert.

Aktuelle Daten zur Prävalenz des PS-Mangels in der Bevölkerung ergeben Frequenzen zwischen 0,03% und 0,13%. Bei Individuen mit gesicherter Thrombophilie ist die Prävalenz viel höher. Für nicht selektierte VTE-Patienten wurde eine Häufigkeit von 2,3%, bei Thrombophiliepatienten von 4,3% ermittelt (■ **Tab. 1**) [17]. Martinelli et al. [12] haben eine 8,5-fach erhöhte lebenslange Wahrscheinlichkeit für ein thrombotisches Ereignis bei PS-Mangelträgern im Vergleich mit Personen ohne Defekt ermittelt.

Molekulare Grundlagen

Im Humangenom finden sich zwei PS-Gene, *PROS1* und *PROS2*, die auf Chromosom 3p11.1–q11.2 lokalisiert wurden. *PROS1* ist das aktive, für die PS-Biosynthese verantwortliche Gen, *PROS2* dagegen ein Pseudogen. *PROS1* umfasst 80 kb genomische DNA und enthält 15 Exons (■ **Abb. 1c**, *links*). Die molekularen Ursachen der für einen PS-Mangel verantwortlichen Gendefekte sind in hohem Maße heterogen. Eine Datenbank der identifizierten PS-Defekte wird regelmäßig ak-

tualisiert [9] (http://www.med.unc.edu/isth/ssc/communications/plasma_coagulation/proteins.htm). Etwa 60% der Gendefekte betreffen Missense-Mutationen, Nonsense- und Splice-site-Mutationen; große und kleine Deletionen und Insertionen werden bei den verbliebenen Fällen gesehen (■ **Abb. 1c**, *rechts*). Die bei Typ-I-PS-Mängeln nachgewiesenen Missense-Mutationen sind heterogen, verteilen sich über die gesamte codierende Sequenz und treten hauptsächlich in den hochkonservativen Regionen auf. Ein Typ-II-PS-Mangel scheint sehr selten vorzukommen. Alle fünf bei Typ-II-Mangel-Patienten zuerst beschriebenen Mutationen waren Missense-Mutationen im N-terminalen Bereich des PS-Moleküls. Für den PS-Mangel Typ III fanden Borgel et al. [2] in 82% der Fälle eine einzelne Mutation in Position Ser460Pro. Für diese Mutation wurde in 7 Familien eine Kosegregation mit dem Typ-III-Phänotyp nachgewiesen. Die phänotypische Ausprägung in den Familien lässt darauf schließen, dass die verminderten freien PS-Spiegel auf eine abnorme Bindung der PS-Variante an C4b-BP zurückgehen. Klinischer Verlauf und Penetranz scheinen milder Natur zu sein.

Rezidivierende venöse Thrombosen

Alle Patienten mit abgelaufenen VTE sind nach dem ersten Ereignis über lange Jahre hinweg rezidivgefährdet, unabhängig davon, ob sie eine bekannte hereditäre Thrombophilie haben oder nicht. Bei etwa 5% der Patienten verläuft ein VTE-Rezidiv tödlich, bei einem Drittel entsteht ein postthrombotisches Syndrom. Der Einfluss einer hereditären Thrombophilie auf VTE-Rezidive wurde in zahlreichen retrospektiven Studien analysiert. Die Rezidivraten nach einem Erstereignis bei Individuen mit einem Inhibitormangel lagen zwischen 36 und 62%, die Inzidenz bei 4,8 pro 100 Patientenjahre [5, 14]. In einer Zehnjahresstudie fanden De Stefano et al. [7] bei 1380 VTE-Patienten eine Rezidivrate von 48,4% bei Inhibitormangel gegenüber einer Rate von 27,7% im Kontrollkollektiv ($p=0,001$). Sie konnten aber keine Unterschiede zwischen den Subgruppen mit AT-, PC- oder PS-Mangel nachweisen ($p=0,25$). Die Inzidenz von

Hier steht eine Anzeige



Tab. 2 VTE-Rezidive bei 64 Patienten mit AT-, PC-, PS-Mangel und der Vergleichsgruppe ohne bekanntes thrombophiles Risiko [19]

	Antithrombin-Mangel (n=14)	Protein-C-Mangel (n=28)	Protein-S-Mangel (n=22)	Alle Patienten (n=64)	Vergleichsgruppe (n=538)
VTE-Rezidive (gesamt) (% Anteil an n)	9 (64)	14 (50)	8 (36)	31 (48)	149 (28)
Spontanrezidive (% aller Rezidive)	7/9 (78)	12/14 (86)	6/8 (75)	25/31 (81)	110/149 (74)
VTE-Rezidive pro 100 Patientenjahre	8,2	6,5	7,4	7,2	4,6

Tab. 3 Relatives VTE-Rezidivrisiko bei Patienten mit AT-, PC- und PS-Mangel im Vergleich mit VTE-Patienten ohne diese Mängel [7]

	Univariates Gefährdungsrisiko (95% CI)	Log-rank-Test (p)
AT-, PC-, PS-Mangel	1,5 (1,0–2,2)	0,01
AT-Mangel	1,9 (1,0–3,8)	0,05
PC-, PS-Mangel	1,4 (0,9–2,2)	0,13

VTE-Rezidiven pro 100 Patientenjahre betrug 7,2 für Inhibitor-mängel insgesamt und 4,6 im Kontrollkollektiv (■ **Tab. 2**). Daraus resultierte ein etwa 1,5-fach erhöhtes relatives Rezidivrisiko für das Inhibitor-mangelkollektiv, wobei dieses beim AT-Mangel mit 1,9-fach am stärksten erhöht war. Somit ist das VTE-Gesamtrisiko beim AT-Mangel geringfügig höher als jenes bei PC- oder PS-Mängeln einzustufen (■ **Tab. 3**). Die Daten stimmen gut mit der European Prospective Cohort on Thrombophilia überein, die 73 Inhibitor-mangelpatienten umfasst. Hier lagen die VTE-Rezidivinzidenzen ohne Inhibitordefizit bei 6,4, für den AT-Mangel bei 10,5, für den PC-Mangel bei 5,1 und für den PS-Mangel bei 6,5 pro 100 Patientenjahre [19]. Dies spricht dafür, dass Inhibitor-mangelpatienten einem geringfügig erhöhten Rezidivrisiko ausgesetzt sind.

Klinische Manifestation einer hereditären Thrombophilie

Klinischer Phänotyp von Heterozygoten

Die klinische Manifestation von AT-, PC- und PS-Mängeln ist vergleichbar. Etwa 90% aller VTE-Episoden betreffen tiefe Beinvenenthrombosen mit oder ohne klinisch manifeste Lungenembolie. Andere Abschnitte des venösen Systems, z. B. Mesenterial- oder Hirnsinusvenen sind in weniger als 5% aller Fälle betroffen. Superfizielle Thrombophlebitiden findet man

bei Patienten mit PC- oder PS-Mangel häufiger als bei solchen mit AT-Mangel. VTE treten bei 60–80% aller Individuen mit AT-, PC- oder PS-Mangel auf. Die Hälfte der Patienten erleidet Rezidivereignisse. Etwa die Hälfte der VTE-Episoden treten in Verbindung mit erworbenen exogenen oder endogenen Risikokonstellationen (Trauma, Operationen, Immobilisation, Schwangerschaft, orale Kontrazeption, entzündliche Erkrankungen, Malignität etc.) zutage. Das VTE-Risiko bei dysfunktionellen AT-, PC- oder PS-Defekten (Typ II, Typ III) ist mit dem von Typ-I-Mängeln vergleichbar. Eine Ausnahme bildet der Typ-II-Defekt des AT mit HBS-Abnormitäten, bei dem die Thromboseinzidenz Heterozygoter bei nur 6% liegt.

Trotz großer Ähnlichkeit der Manifestationsformen von PC- und AT-Mangel weist der PC-Mangel einige Besonderheiten auf. Heterozygote sind für VTE an typischen und atypischen Stellen sowie für superfizielle Thrombophlebitiden gefährdet. Ferner wurde vereinzelt ein erhöhtes Risiko für cumarininduzierte Hautnekrosen (Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol) berichtet. Auch Komplikationen in der Schwangerschaft wie VTE, Präeklampsie, intrauterine Wachstumsverzögerungen und rezidivierende Aborte sind für PC-Mängel beschrieben. In etwa 70% der Fälle entsteht das initiale VTE-Ereignis beim PC-Mangel spontan ohne erkennbaren Auslöser.

Ein heterozygoter PS-Mangel manifestiert sich ebenfalls zumeist im Erwachse-

nenalter, wie Familien- und Kohortenstudien zeigen.

Klinischer Phänotyp von Homozygoten

Ein homozygoter AT-Mangel kommt extrem selten vor und ist fast ausschließlich auf Patienten mit Heparinbindungsdefekten begrenzt. Betroffene Individuen entwickeln früh schwere Thromboembolien, die häufig auch das arterielle System betreffen. Ansonsten scheint der homozygote AT-Mangel nicht mit dem Leben vereinbar zu sein.

Die Inzidenz des homozygoten PC-Mangels wird auf 1:160.000 bis 1:360.000 geschätzt. Für die Inzidenz des compound-heterozygoten PC-Mangels liegen keine Daten vor. Der phänotypische Schweregrad des homozygoten und des compound-heterozygoten PC-Mangels sind vergleichbar. Ein schwerer homozygoter PC-Mangel tritt oft in Form einer Purpura fulminans zutage, die bereits kurz nach der Geburt entstehen kann. Häufig liegen dabei bereits intrauterine Thrombosierungen arterieller und venöser Gefäße und hier insbesondere des Gehirns vor. Dadurch entstehen gravierende, bereits pränatal angelegte zerebrale Schädigungen mit der Folge schwerster körperlicher und geistiger Behinderungen. Auch die Augen sind oft von thrombotisch-hämorrhagischen Infarkten betroffen, die zur Blindheit führen. Kasuistiken zeigen, dass durch intrauterine Genotypisierung, frühzeitige Schnittentbindung und sofortige, dauerhafte Substitution von PC diese thrombotischen Komplikationen verhindert werden konnten. Mildere Ausprägungen mit spätem Symptombeginn im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter treten bei niedrigen PC-Spiegeln von 5–20% auf. Die – der von Heterozygoten vergleichbare – klinische Symptomatik unterscheidet sich nur durch das frühere Manifestationsalter. Die VTE-Häufigkeit bei heterozygoten Familienangehörigen homozygoter Patienten ist mit etwa 5% deutlich niedriger als bei thrombophilen Sippen mit ausschließlich heterozygoten Thromboseträgern [5].

Bisher sind nur wenige Patienten mit schwerem homozygotem PS-Mangel beschrieben. Diese zeigten meist im Neu-

geborenenalter eine Purpura fulminans. Letztere wurde auch im Fall einer Kombination des PS-Mangels mit einem weiteren thrombophilen Risikomerkmale beschrieben.

Diagnose einer angeborenen Thrombophilie

Die labor diagnostische Untersuchung von hereditären thrombophilen Defekten erfolgt unter Nutzung von Algorithmen, die Methoden zur qualitativen und quantitativen Charakterisierung sowie molekulare Verfahren umfassen. Sie bedienen sich dabei biochemisch-funktioneller, quantitativ-immunologischer und molekulargenetischer Verfahren.

Zur primären Diagnostik des Phänotyps sind plasmabasierte Tests ratsam. Für die AT- und PC-Diagnostik sollten funktionelle Tests auf der Basis chromogener Substrattests, für PS immunologische Methoden zur Bestimmung der freien PS-Antigen-Konzentration und ggf. der PS-Gesamtkonzentration, z. B. mittels ELISA-Technik eingesetzt werden. Hinweise auf Defizite oder Defekte bedürfen der weiteren Abklärung durch komplementäre Bestimmung der Konzentrationen (AT, PC) bzw. Aktivität (PS), um zwischen Typ-I- und Typ-II-Mängeln zur differenzieren. Die differenzierte Abklärung von Subtypen erfordert Erfahrung in Umgang und Testinterpretation. Insbesondere müssen beim Nachweis eines Mangels erworbene Gerinnungsstörungen, die das hämostatische Potential herabsetzen, zwingend ausgeschlossen werden. Dies erfordert eingehende diagnostische und klinische Erfahrung.

Molekulare Untersuchungen sind genspezifisch und daher eindeutiger. Sie weisen eine gute Sensitivität und hohe Spezifität auf, ohne dass sie durch Medikamente und andere erworbene Einflüsse wesentlich gestört werden können. Sie liefern in der Regel klare, eindeutige Aussagen.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Pavlova

Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum Bonn,
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn
anna.pavlova@ukb.uni-bonn.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Allaart CF, Briët E (1994) Familial venous thrombophilia. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tudendenham EGD (eds) Haemostasis and thrombosis. Churchill Livingstone, London UK, pp 1349–1360
2. Borgel D, Duchemin J, Alhenc-Gelas M et al. (1996) Molecular basis for protein S hereditary deficiency: genetic defects observed in 118 patients with type I and type IIa deficiencies. The French Network on Molecular Abnormalities Responsible for Protein C and Protein S Deficiencies. *J Lab Clin Med* 128: 218–227
3. Dahlbäck B (1991) Protein S and C4b-binding protein: components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb Haemost* 66: 49–61
4. Dahlbäck B (1995) The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 77: 1–43
5. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S et al. (1994) Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 72: 352–358
6. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM (1996) Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 87: 3531–3544
7. De Stefano V, Simioni P, Rossi E et al. (2006) The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica* 91: 695–698
8. Egeberg O (1965) Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 13: 516–530
9. Gandrille S, Borgel D, Sala N et al. Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2000) Protein S deficiency: a database of mutations – summary of the first update. *Thromb Haemost* 84: 918
10. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. (1996) Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost* 76: 651–662
11. Lane DA, Bayston T, Olds RJ et al. (1997) Antithrombin mutation database: 2nd update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 77: 197–211
12. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V et al. (1998) Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 92: 2353–2358
13. Olson ST, Bjork I (1992) Role of protein conformational changes, surface approximation and protein cofactors in heparin-accelerated antithrombin-proteinase reactions. *Adv Exp Med Biol* 313: 155–165
14. Pabinger I, Schneider B for the GTH Group on Natural Inhibitors (1996) Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C or protein S deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 16: 742–748
15. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG et al. (1995) Protein C deficiency: a database of mutations, update. On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 73: 876–889
16. Rosendaal FR (1997) Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors, a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 78: 1–6
17. Seligsohn U, Lubetsky A (2001) Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 344: 1222–1231
18. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P et al. (1999) Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 81: 198–202
19. Vossen CY, Walker ID, Svensson P et al. (2005) Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1992–1997
20. White RH (2003) The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 107 (23 Suppl 1): I4–8