

Thrombophilia

成大醫院 血液腫瘤科 陳彩雲醫師

定義：

Thrombophilia 定義為易產生栓塞 (tendency to thrombosis) 的體質。此指的栓塞一般為靜脈栓塞，典型的靜脈栓塞通常好發於年紀較大的或因懷孕、生產、開刀或臥床過久的病人。典型的好發位置為下肢靜脈。臨床醫師通常在下列情況下要懷疑病人有 thrombophilia：(1)年紀輕發作的病人；(2)反覆再發；(3)明顯的家族史；(4)栓塞在非典型位置，如於腸靜脈及內臟靜脈栓塞等；(5)無任何 triggering events, 則發生嚴重及廣泛的栓塞，如肺栓塞等。

原因：(見表一)

一般分為 Hereditary 和 Acquired 兩大類。Hereditary 在台灣常見為 protein S (PS) protein C (PC) 和 Antithrombin III (ATIII) deficiency, 均為自體顯性遺傳。因 PC, PS 和 AT III 蛋白缺乏而栓塞，於歐美國家約佔 10% 左右，但在台灣及香港約佔 50%，且據台大沈銘鏡教授研究，又以 PS deficiency 佔絕大多數，另台灣與西方國家不同點在於病人因 PC, PS, AT III 發生栓塞的年紀較大，可能與台灣因無 Factor V Leiden 較少合併兩種遺傳缺陷有關。至於歐美人士最多的 Factor V Leiden (Factor V 突變導致對活化的 protein C 的作用產生抗性)，已經証實東方人無此種突變。而另一最近發現的易栓塞突變 prothrombin 20210, 亦已被証實中國人無此項突變。

至於 Acquired 情況最多為 antiphospholipid antibody (APA)。APA 佔所有靜脈栓塞的 15-20%，及 5-15% 習慣性流產。另約 1/3 小於 50 歲的 stroke 與 APA 有關。惡性腫瘤佔後天原因的第二位，約佔所有靜脈栓塞 10-20%，最常見於 mucin-secreting adenocarcinoma, brain tumor, acute promyelocytic leukemia 和 myeloproliferative disorders。

另有 mixed conditions 為病人體質與環境因子共同交互作用，如 Factor VIII 上升或 hyperhomocysteine。Hyperhomocysteine 為一複雜的 multigenic disorders。可能與 cystathionine- β -synthase 或 methylenetetrahydrofolate 基因突變有關，可經由葉酸和維他命 B12 補充得到改善。目前與靜脈栓塞的關係，仍有爭議。最近認為高 Factor VIII 為栓塞危險因子，在北歐血中濃度高於 150% 比小於 100% 者，有 4.8 倍發生栓塞的危險。Factor VIII 高的原因，目前仍未知，有可能為先天體質因素或因微量的發炎反應導致。

診斷：見表（二）

1. Protein C, protein S 及 AT III Deficiencies :

- (1) 因 acute thrombotic stage 和 anticoagulant 會干擾測定，故建議在 anticoagulants 停藥至少 10 天後再測定較為準確。
- (2) 因這些檢驗均分 functional 和 antigenic tests，建議先用 functional test 篩檢，再用 antigenic test 細分為 Type I (量) or Type II (質)。
- (3) 為增加檢驗正確性，必須重覆測試，且必須做家族成員的測試。

2. Antiphospholipid Ab (APA)：必須同時測 Lupus anticoagulant (LA) 和 anticardiolipin Ab (ACA)

- (1) 高力價的 ACA (> 40 GPL) 比低力價易發生栓塞。
- (2) Anti- β_2 -glycoprotein I (GPI) Ab 比 ACA 的特異性高。可能因感染引起的 APA 較不會與 Anti- β_2 -GPI Ab 產生 cross reaction，且此種 APA 亦較不會栓塞。
- (3) LA 與栓塞的相關性較 ACA 高。
- (4) 目前為止尚無一檢驗方式可得最高的敏感性和特異性，故必須採用多種試驗去証實。

治療：

急性栓塞治療

Heparin 或低分子 heparin 必須使用至少五天，warfarin 在 heparin 使用後 24 小時內開始給藥，直到 International Normalized Ratio (INR) 達到 2-3 至少 2 天。繼續維持 INR 2-3 三至六個月。

抗凝劑使用期限：爭議較大看 risk factors 決定，見表（三）

- (1) 一般三個月
- (2) 若為 inherited thrombophilia 則維持六個月
- (3) Indefinite

預防：

- (1) 高危險病人於開刀、懷孕等須臥床過久情況，可考慮使用抗凝劑預防栓塞。
- (2) 懷孕及產後 4-6 週，尤其是 AT III deficiency, 可考慮使用 heparin 預防栓塞
- (3) low-dose heparin 5000u q12h S.C. + low-dose aspirin，目前治療 APA 引

起的習慣性流產效果最好。

表 (一)、 Thrombophilia 的原因

Inherited

- Activated protein C resistance due to factor V
 Leiden mutation
- Antithrombin III deficiency
- Protein C deficiency
- Protein S deficiency
- Prothrombin gene mutation (G to A transversion at
 Position 20210 in the 3'-untranslated region)
- Dysfibrinogenemia (rare)

Acquired

In association with physiologic or thrombogenic

Stimuli:

- Pregnancy (especially the post-partum period)
- Immobilization
- Trauma
- Postoperative state
- Advancing age
- Estrogen use

Antiphospholipid syndrome

In association with other clinical disorders:

- Malignancy
- Nephrotic syndrome
- Heparin-induced thrombocytopenia
- Myeloproliferative disorders
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Congestive heart failure
- Atrial fibrillation

Hyperhomocysteinemia

Elevated Factor VIII

表 (二) 、Thrombophilia 檢驗項目

Functional assay of antithrombin III
Functional assay of protein C
Functional assay of protein S; Immunological assay of total and free protein S
Screen for dysfibrinogenemia (immunologic and Functional assays of fibrinogen; thrombin time)
Clotting assay for lupus anticoagulant; serologic tests for antiphospholipid antibodies
Measurement of total plasma homocysteine

表 (三) 、Management of biologic defects predisposing to thrombosis

Risk Classification	Management
High Risk <ul style="list-style-type: none">· 2 or more spontaneous thromboses· 1 spontaneous life-threatening thrombosis· 1 spontaneous thrombosis at an unusual site (mesenteric or cerebral venous)· 1 spontaneous thrombosis in the presence of more than a single biologic defect	Indefinite anticoagulation
Moderate Risk high-risk situations <ul style="list-style-type: none">· 1 thrombosis with a prothrombotic stimulus· Asymptomatic	Vigorous prophylaxis during