

EQUALIS expertgrupp i koagulation

Funktionell metod förstahandsval vid diagnostik av ärftlig antitrombinbrist

KARIN STRANDBERG, för EQUALIS expertgrupp i koagulation; docent, specialistläkare, koagulationslaboratoriet, Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Malmö
karin.strandberg@med.lu.se

Endast funktionella metoder baserade på antitrombinets heparinkofaktoraktivitet ger laboratoriet möjlighet att detektera såväl kvantitativa (typ I) som funktionella (typ II) antitrombindefekter. De funktionella metoderna bygger på antitrombinets förmåga att inaktivera faktor Xa eller trombin i närvaro av heparin. I de flesta fall har det ingen betydelse om metoden bygger på inaktivering av Xa eller trombin, men det finns vissa mutationer som kan medföra skillnader.

Konsekvensen blir att enstaka patienter kan ha normala eller subnormala värden mätt med en metod men klart sänkta värden mätt med en annan, vilket i värsta fall ger olika tolkning med avseende på diagnosen antitrombinbrist.

Kritiskt för resultatet är även metodens inkubationstid. En del antitrombindefekter medför reducerad affinitet för heparin, och dessa kan medföra olika resultat med olika metoder på grund av skillnader i metodernas inkubationstider. Sådana defekter medför sannolikt inte ökad trombosbenägenhet, men kan alltså ibland förklara skillnader i analysresultat mellan olika metoder [1].

Val av metod har diskuterats, och FXa-baserade metoder har förespråkats framför trombinbaserade, eftersom testresultaten då inte påverkas av andra trombinhämmare, bl a den specifika trombinhämmaren heparinkofaktor II (HCII) som förekommer i varierande mängd i befolkningen [2]. Metoder baserade på bovin trombin hämmas dock inte nämnvärt av HCII till skillnad från metoder baserade på humant trombin. Det är också väl känt att vissa antitrombindefekter av typ II inte upptäcks med FXa-baserade metoder, tex den kliniskt

relevanta Cambridge II (substitution av aminosyra i position 384) [2-4].

Det är därför inte helt enkelt att rekommendera ett visst test framför ett annat eller att rekommendera ett laboratorium att ha olika funktionella test uppsatta i rutinen. I stället är det viktigt att komma ihåg att skillnader kan förekomma och att det kan vara av värde att skicka prov till ett laboratorium som använder en annan funktionell metod för konfirmering.

Nya trombinhämmande antikoagulantia påverkar trombinbaserade antitrombinmetoder, medan direkta Xa-hämmande antikoagulantia påverkar Xa-baserade metoder. Behandling med sådana läkemedel försvårar diagnostiken av ärftliga bristtillstånd med funktionella plasmabaserade metoder.

För att differentiera mellan typ I- och typ II-defekter behövs kompletterande analys med en immunologisk metod baserad på antikroppsdetektering av mängden antigen, dvs en kvantitativ bedömning. Ställningstagande till sådan komplettering görs i allmänhet av koagulationsspecialist.

Det finns också möjlighet att göra DNA-analyser, och genom fullständig sekvensering av antitrombingenen har mer än 200 olika mutationer identifierats [5]. Man kan emellertid inte utgå från att påvisade mutationer är liktydiga med ökad trombosrisk. Nya mutationer med oklar koppling till trombosjukdom bör undersökas vidare med familjeutredning för att verifiera att mutationen ökar risken för trombosjukdom eller med experimentella studier av rekombinant muterat antitrombin.

Sekvensanalys är relativt dyr, och tillgängligheten är dålig inom landet. Sekvensanalys kan dock övervägas då resultatet av en funktionell metod inte stämmer med den kliniska bilden.

Funktionella metoder för antitrombinbestämning används av alla de 41 deltagarna i EQUALIS-programmet för kvalitetskontroll av koagulationsanalyser.

Majoriteten är baserade på analys av anti-Xa-aktiviteten (28 metoder), medan 13 mäter trombinhämmande aktivitet. Trots dessa metoders felkällor, är båda typerna av heparinkofaktormetoder förstahandsval och detekterar majoriteten av fallen av ärftlig antitrombindefekt.

Ett annat användningsområde i klinisk rutin är i intensivvårdssammanhang, där misstanke om konsumtion av antitrombin i samband med allvarlig blödning föranleder analys.

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Inga uppgivna.

■ **EQUALIS expertgrupp har bestått av** Fariba Baghaei, Göteborg; Inger Fagerberg-Blixter, Göteborg; Andreas Hillarp, Malmö; Tomas Lindahl, Linköping, och Lennart Stigendal, Göteborg.

REFERENSER

1. Harper PL, Daly M, Price J, Edgar PF, Carrell RW. Screening for heparin binding variants of antithrombin. *J Clin Pathol.* 1991;44(6):477-9.
2. Demers C, Henderson P, Blajchman MA, Wells MJ, Mitchell L, Johnston M, et al. An antithrombin III assay based on factor Xa inhibition provides a more reliable test to identify congenital antithrombin III deficiency than an assay based on thrombin inhibition. *Thromb Haemost.* 1993;69:231-5.
3. Jennings I, Kitchen S, Woods TA, Preston FE. Multilaboratory testing in thrombophilia through the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (Blood Coagulation) Quality Assurance Program. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(1):66-72.
4. Corral J, Hernandez-Espinoza D, Soria JM, Gonzalez-Conejero R, Ordóñez A, Gonzalez-Porrás JR, et al. Antithrombin Cambridge II (A384S): an underestimated genetic risk factor for venous thrombosis. *Blood.* 2007;109:4258-63.
5. Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.

■ sammanfat tat

Funktionella metoder baserade på antitrombinets förmåga att inaktivera faktor Xa eller trombin används för screening av antitrombinbrist.

Kompletterande analys av mängden antigen, sk immunologisk metod, och DNA-sekvensering kan användas för att differentiera mellan olika antitrombindefekter.