

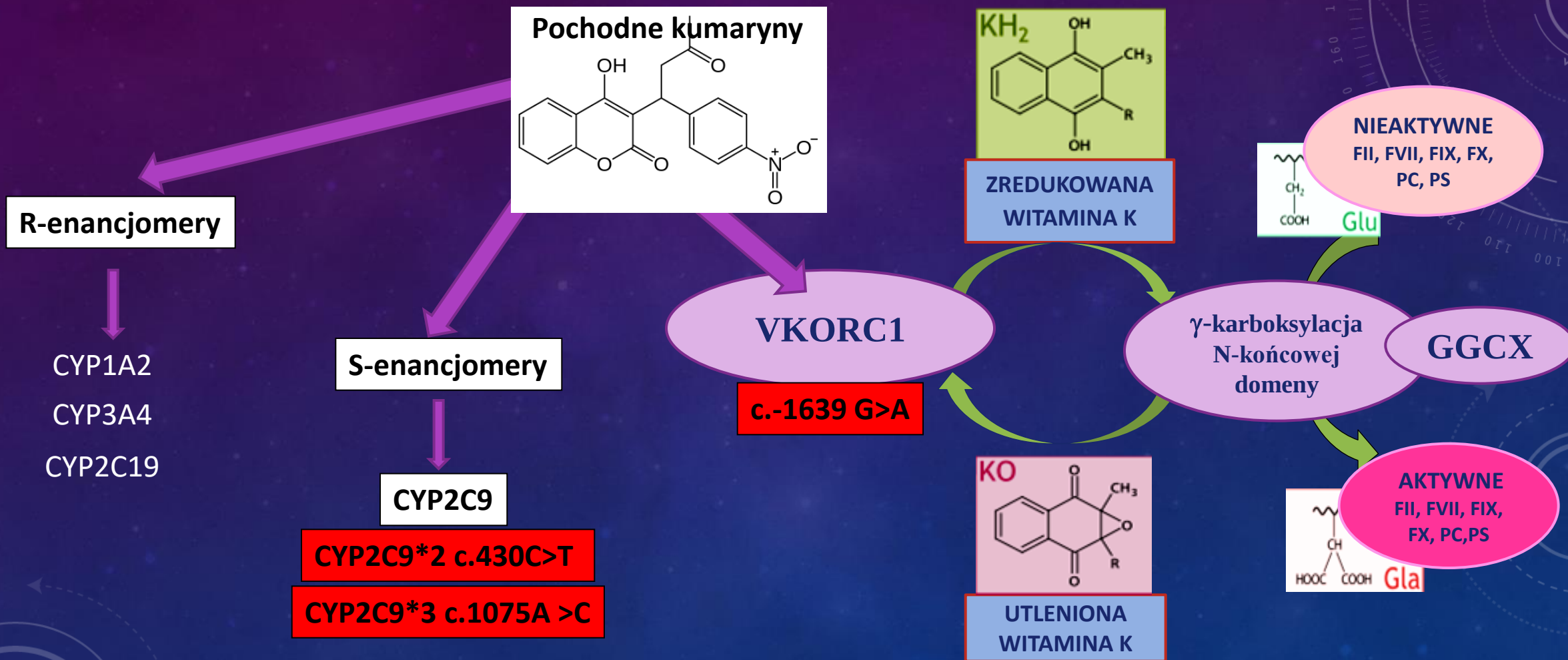
The background is a dark blue gradient with a subtle pattern of white dots. Overlaid on the left side are several concentric circles and a large arc with a scale from 140 to 260. The scale is marked with numbers every 10 units (140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260). There are also several smaller circles and arcs, some with arrows indicating a clockwise direction.

TERAPIA PRZECIWKRZEPLIWA OPIS PRZYPADKU

Prof. dr hab. Anetta Undas
Instytut Kardiologii CM UJ
KSS im. Jana Pawła II
Kraków

KRAKÓW, 27.03.2017

Rola polimorfizmów genetycznych w leczeniu antagonistami witaminy K (warfrayna, acenokumarol)



Częstość alleli i genotypów w populacji Polaków z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (n=479)

VKORC1 c.-1639 G>A n (%)	CYP2C9*2	CYP2C9*3	CYP4F2 c.1347 G>A	ApoE c.112 T>C	ApoE c.158 C>T
GG - 206 (43.0)	CC - 380 (79.3)	AA - 411 (85.8)	GG -244 (51.5)	TT – 387 (80.8)	CC - 413 (86.2)
GA – 220 (45.9)	CT - 94 (19.6)	AC - 61 (12.7)	GA - 200 (42.0)	TC - 88 (18.4)	CT - 61 (12.7)
AA - 53 (11.1)	TT - 5 (1.1)	CC - 7 (1.5)	AA - 35 (6.9)	CC - 4 (0.8)	TT - 5 (1.1)

	CZĘSTOŚĆ ALLELU RECESYWNEGO (95%CI)
VKORC1 c.-1639 G>A	0.34 (0.30 - 0.43)
CYP2C9*2	0.10 (0.06 - 0.14)
CYP2C9*3	0.12 (0.05 - 0.13)
CYP4F2 c.1347 G>A	0.26 (0.21 - 0.32)
APOE c.112 T>C	0.11 (0.06 – 0.14)
APOE c.158 C>T	0.10 (0.05 - 0.13)

Przypadek 1

Kobieta, 42 lata, nadciśnienie tętnicze,
skierowana do Poradni Zaburzeń Krzepnięcia Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II
ze względu na powikłania krwotoczne podczas terapii acenokumarolem

Zakrzepica żylna wieku 35 lat w czasie zażywania leków antykoncepcyjnych III generacji

Napadowe migotanie przedsionków w wieku 40 lat

Wdrożono acenokumarol 10 mg/tydzień, INR 1,9-5,9 w ciągu miesiąca (krwiak w loży po wszczepieniu
stymulatora, drobne krwawienia, obfite miesiączki, niewielka anemia)

Zmiana leku - Warfaryna 15 mg/tydzień, przejście na dietę wegańską dawka 21-30 mg/tydzień,
INR 1,7-4,8

Zgłasza: Łatwe siniaczenie się, krwawienie z nosa, krew w loży stymulatora

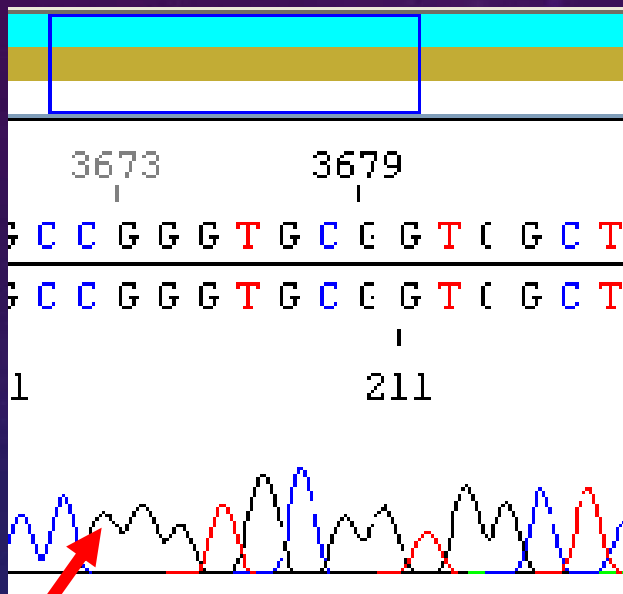
Wykonano ocene genetycznie uwarunkowanej wrażliwości na VKA – zwiększone ryzyko wahan INR

Zmiana leku - Rywaroksaban 20 mg/dzień – bez krwawień (obserwacja 2 letnia)

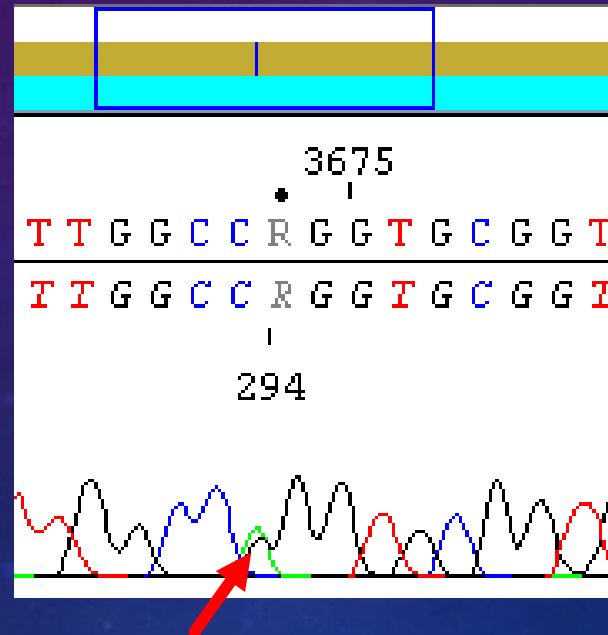
Genotypowanie *CYP2C9* techniką real-time PCR

Sekwencjonowanie genu *VKORC1* metodą Sanger

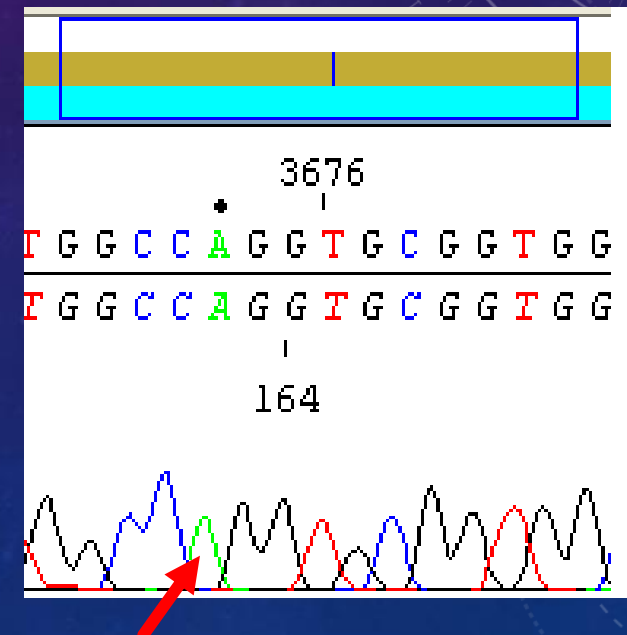
Homozygota 'dzika' GG



Heterozygota GA



Homozygota zmutowana AA



Wynik:

Haplotyp CYP2C9*3*3

c.1075A>C – homozygota CC

Haplotyp VKORC1*2A

5 mutacji heterozygotycznych:

c.-1639 G>A

c.173+1000 C>T

c.283+124 G>C

c.283+837T>C

c.492+134 G>A

Przypadek 2

Mężczyzna, 70 lat, utrwalone migotanie przedsionków,
skierowany do Poradni Zaburzeń Krzepnięcia Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im.
Jana Pawła II ze względu na występowanie udarów mózgu i TIA

Umiarkowana niedomykalność zastawki mitralnej,

Niewydolność serca NYHA II/II

Nadciśnienie tętnicze

Cukrzyca typu II

Nadwaga,

Acenokumarol 16 mg/dzień, INR <2 cały czas

Ocena genetycznej oporności na acenokumarol i warfaryne – wykryto mutacje genu VKORC1

Zmiana leczenia - Od 4 lat rywaroksaban 20 mg/dzień bez powikłań krwotocznych ani udaru
mózgu

Genotypowanie *CYP2C9* techniką real-time PCR
Sekwencjonowanie genu *VKORC1* metodą Sanger

Wynik:

Heterozygotyczna mutacja w genie *VKORC1*
p.Ile123Met (c.369 C>G)

Jest to mutacja nowa nie opisana dotąd w literaturze

Funkcja:

Mutacja prawdopodobnie zakłóca przestrzenną strukturę białka uniemożliwiając wiązanie się VKA



AnettaUndas@yahoo.com

Instytut Kardiologii Collegium Medicum UJ