

Trombofilní stavy – testovat či netestovat?

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

II. interní klinika a Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Plzeň

Trombofilie, tedy dispozice k trombóze (obvykle míněna jako dispozice k trombóze žilní), vzniká vychýlením hemostázy z rovnovážného stavu směrem protrombotickým. Jedná se o vrozené či získané poruchy s různou prevalencí a s různou závažností. Jejich obvyklým patogenetickým mechanismem je deficit přirozených inhibitorů koagulace, či naopak nadbytek koagulačních faktorů. Laboratorní testy k diagnostice trombofilních stavů jsou často ordinovány v rámci diferenciálně diagnostického pátrání po příčině idiopatické tromboembolické příhody. Testování trombofilii by však mělo být prováděno racionálně, jen u selektovaných pacientů, se znalostí správného načasování vyšetření a především až po pečlivé rozvaze o potenciálním praktickém přínosu vyšetření pro pacienta, případně pro jeho přímé příbuzné.

Klíčová slova: trombofilie, tromboembolická nemoc, laboratorní testy, odborná doporučení.

Thrombophilias – to test or not to test?

Thrombophilia, i.e. disposition to thrombosis (usually meant venous thrombosis) is caused by the shift of haemostatic balance towards a prothrombotic direction. These disorders are inherited or acquired and are associated with various degree of the risk. Their usual pathogenetic mechanism is the deficiency of natural inhibitors of coagulant factors or, conversely, the elevated level or activity of coagulant factors. Laboratory tests for the diagnostics of thrombophilia are often ordered as a part of differential diagnostic process in idiopathic venous thromboembolism. However, thrombophilia testing should be rational, ordered in selected patients only, with correct timing and, especially, only after careful consideration of potential practical benefit of testing for the patient and/or for his/her family members.

Key words: thrombophilia, venous thromboembolism, laboratory tests, guidelines.

Úvod – definice trombofilie

Trombofilii lze definovat jako tendenci vytvářet tromby v žilách či tepnách, termín je však častěji používán ve spojení s trombózou žilní. Etiologie trombózy je multifaktoriální, stále platí koncept Virchowovy triády (poškození cévní stěny, poruchy proudění krve a změny složení krve). Trombofilní (hyperkoagulační) stavy představují tedy třetí složku této triády. V krvi funguje složitý a vysoce regulovaný systém hemostázy, jehož úkolem je udržovat křehkou rovnováhu mezi mechanismy zabraňujícími nadměrnému krvácení v případě poranění a mechanismy zabraňujícími excesivní prokoagulační aktivitě a trombotickému procesu. Trombofilie je tedy vychýlení hemostázy z rovnovážného stavu, díky kterému následně, ob-

vykle vlivem určitého spouštěcího mechanismu dojde ke vzniku trombózy (1).

Trombofilní stavy lze pojímat ze širšího hlediska – obecně jako stavy disponující k žilní tromboembolické nemoci (TEN). Toto pojetí by vlastně zahrnovalo nejrůznější klinické stavy a situace, při kterých se uplatňuje jedna či více složek Virchowovy triády, např. pooperační stav, nádorové onemocnění, dlouhodobá imobilizace, užívání hormonální substituční léčby či hormonální antikoncepce, gravidita a šestinedělí, dále by se sem mohl zařadit i vyšší věk, obezita, akutní infekční onemocnění, srdeční či respirační selhání, nespecifické střevní záněty. Jedná se tedy o „klinické trombofilie“ (2). Obvykle je však termín trombofilie užíván v užším smyslu, a to pouze pro „laboratorní trombofilie“, tedy stavy, kdy lze laboratorní metodou diagnostiko-

vat nedostatek či nadbytek určité substance, který ve svém důsledku vede k vychýlení hemostatické rovnováhy směrem protrombotickým. Následující text se věnuje trombofilním – hyperkoagulačním stavům především v tomto pojetí, a to konkrétně významu jejich vyšetřování u pacientů s TEN.

Klasifikace trombofilních stavů

Základní rozdělení rozlišuje trombofilie vrozené a získané, některé stavy jsou však kombinovaného původu. Mezi typické **vrozené trombofilní stavy** patří leidská mutace v genu pro faktor V (FV) a mutace v genu pro protrombin G20210A (protrombinová mutace), typickým **získaným trombofilním stavem** je antifosfolipidový syndrom (APS). Některé stavy však mohou být jak vrozené, tak získané – deficit proteinu C či proteinu



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.
II. interní klinika a Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova
II. interní klinika FN Plzeň, Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Interní Med. 2019; 21(3): 187–191
Článek přijat redakcí: 15. 4. 2019
Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2019

S či antitrombinu (AT), resistance na aktivovaný protein C, hyperhomocysteinemie, vysoké hladiny některých koagulačních faktorů (VIII, případně IX, XI). Někdy je trombofilní stav **kombinovaný** – částečně vrozený a částečně získaný (2).

Podle patogenetického mechanismu rozlišujeme tyto skupiny trombofilních stavů (3):

- deficit inhibitorů koagulačních faktorů
- zvýšená hladina či funkce koagulačních faktorů
- poruchy fibrinolytického systému
- kombinace několika z těchto mechanismů

V některých případech je patogenetickým podkladem hyperkoagulačního stavu endoteliální dysfunkce. Endotel se totiž významně uplatňuje v kontrole hemostázy – má nontrombotický povrch, aktivně brání vzniku trombózy různými antikoagulačními a antiagregačními mechanismy (4).

Přehled nejčastěji vyšetřovaných trombofilních stavů a vysvětlení jejich protrombotického mechanismu přináší tabulka 1 (5).

Jednotlivé trombofilní stavy jsou různě závažné, resp. jsou spojeny s různým stupněm rizika vzniku tromboembolické příhody a s různým stupněm rizika recidivy TEN. Klinický význam trombofilních stavů je dán jednak jejich prevalencí, jednak jejich závažností – viz tabulka 2 (6). Leidenská mutace vede sice jen k malému absolutnímu zvýšení rizika TEN, ale vzhledem k její četnosti v naší populaci se s ní u pacientů s TEN i u asymptomatických jedinců setkáváme často a často musíme řešit nejrůznější léčebná či preventivní opatření u nositelů této mutace. Naopak, některé trombofilie nejsou časté, ale jsou důležité svou závažností, resp. výrazným zvýšením rizika TEN (7). **Mezi tyto tzv. „silné“ trombofilie patří:**

- deficit AT
- kombinované hereditární trombofilie
- homozygotní leidenská mutace či homozygotní mutace v genu pro protrombin
- APS
- těžký deficit proteinu C či S

Testy k vyšetření trombofilie

V praxi není k dispozici jednoduchý screeningový (vyhledávací) test, identifikující přítomnost některého z trombofilních stavů a umožňující pak cílené zaměření na některý speciální test. Obvykle se vyšetřuje celý panel

Tab. 1. Trombofilní stavy – patogenetické mechanismy

Trombofilní stav	Vrozený – získaný	Mechanismy zodpovědné za prokoagulační účinek
Deficit antitrombinu (AT)	vrozený/získaný*	AT – inhibitor trombinu, faktorů IXa, Xa, XIa, XIIa
Deficit proteinu C	vrozený/získaný*	aktivovaný protein C (APC) inaktivuje faktory Va a VIIIa
Deficit proteinu S	vrozený/získaný*	protein S je kofaktorem aktivovaného proteinu C
Leidenská mutace v genu pro faktor V (FV Leiden)	vrozený	díky malé změně v molekule FV nastává tzv. APC resistance, tj. výrazné zpomalení inaktivace FV aktivovaným proteinem C
Mutace v genu pro protrombin G20210A	vrozený	mutace vede ke zvýšení hladiny protrombinu
Zvýšená hladina faktoru VIII (případně faktorů IX, XI)	vrozený/získaný**	není zcela jasné, zda vysoké hladiny faktorů jsou trombofilní samy o sobě či odrážejí jiný trombofilní proces
Hyperhomocysteinemie	vrozený/získaný***	hyperhomocysteinemie způsobuje poškození endotelu, aktivaci destiček a leukocytů, zvýšení FV a VII, snížení aktivace proteinu C, poruchu fibrinolýzy
Antifosfolipidový syndrom (APS)	získaný (autoimunitně podmíněný)	antifosfolipidové protilátky inhibují systém APC, aktivitu AT, fibrinolýzu, potencují aktivaci destiček

*sekundární deficit při hepatopatii, sepsi, malnutrici, zvýšené ztrátě proteinů (nefrotický syndrom, zánětlivé stavy)

**hladina zvýšená v důsledku mutace v genu pro daný faktor či indukovaná regulačními proteiny (např. v rámci akutní fáze zánětu)

***výrazná hyperhomocysteinemie při homocystinurii, mírná při homozygotní mutaci v genu pro methylenetrahydrofolátreduktázu MTHFR C677T (ev. A1298C), získané příčiny – deficit vitaminů B12, B6, kyseliny listové, vliv některých léků, renální insuficience, hypothyreoidismus atd.

Upraveno podle Segall JA (5)

Tab. 2. Prevalence trombofilních stavů v populaci a riziko s nimi spojené

Trombofilie	Prevalence v obecné populaci (%)	Relativní riziko (RR) či poměr šancí (OR) pro první TEN	RR/OR pro recidivu TEN
Leidenská mutace v genu pro faktor V ■ heterozygotní ■ homozygotní	5 0,02	7 80	1,5 -
Mutace v genu pro protrombin G20210A ■ heterozygotní ■ homozygotní	2 0,02	3–4 30	1,5 -
Deficit antitrombinu	0,02–0,2	16,3	3,6
Deficit proteinu C	0,2–0,4	7,5	2,9
Deficit proteinu S	0,03–0,1	5,4	2,5
Vysoký faktor VIII		4,8	7,6
Hyperhomocysteinemie		1,27–1,6	2,7
APS	1–5	7	2–3,5

TEN – tromboembolická nemoc; APS – antifosfolipidový syndrom

Upraveno podle Di Minno MN et al. (6)

laboratorních testů, mnohdy poměrně nákladný (8, 9). Testy na jednotlivé trombofilní stavy jsou uvedeny v tabulce 3. Patří sem:

- genetické testy (polymerázová řetězová reakce) k vyšetření mutace leidenské a protrombinové
- funkční testy (koagulační či chromogenní) ke stanovení AT, aktivity proteinu C či S; ko-

gulační test k vyšetření APC resistance; složitější panel koagulačních testů k diagnostice lupusového antikoagulantu; případně testy fibrinolýzy

- imunologické testy k hodnocení proteinu C, proteinu S, AT či faktoru VIII stanovením jejich antigenu; dále stanovení hladiny antifosfolipidových protilátek

- případně ještě měření hladiny homocysteinu speciálními testy (kapalinová chromatografie či chemiluminiscenční imunoanalýza)

Koho vyšetřovat?

Testování se může jevit jako vhodné v rámci diferenciálně diagnostické rozvahy o příčině trombozy. Takováto rozvaha logicky nastane u pacientů s „neprovokovanou“ tromboembolickou příhodou – tedy bez jasného významného vyvolávajícího faktoru („silným“ provokujícím faktorem je např. větší úraz či operace, delší úplná imobilizace, hospitalizace pro závažné akutní interní onemocnění), ale také v případě TEN vzniklé v souvislosti se „slabým“ (méně významným) rizikovým faktorem (menší operace, hormonální antikoncepce).

V současnosti nejsou k dispozici jednotná doporučení ohledně testování trombofilních stavů. Odborné společnosti se však shodují v tom, že testy nejsou indikovány rutinně u všech pacientů s TEN. **Podle Mezinárodní angiologické unie (IUA) je testování trombofilního stavu indikováno v následujících případech TEN (10):**

- první tromboembolická příhoda před 40. rokem věku
- tromboembolická příhoda vzniklá v souvislosti s graviditou či léčbou estrogeny (bez jiného známého vyvolávajícího faktoru)
- první tromboembolická příhoda bez známého vyvolávajícího faktoru před 60. rokem věku
- recidivující TEN
- recidivující povrchová trombóza na nevarikózních žilách
- trombóza v neobvyklých lokalizacích (mozkové či splachnické žíly)

Proč vyšetřovat?

Cílem vyšetřování na trombofilie by mělo být (11):

- optimalizace profylaxe TEN u konkrétního pacienta v budoucnu
- rozhodnutí o vhodnosti eventuálního testování příbuzných
- případně objasnění příčiny velmi závažné tromboembolické příhody

Kdy a jak vyšetřovat?

Zatímco genetické testy mohou být nabrány prakticky kdykoli, koagulační testy jsou ovlivnitelné nejruznějšími faktory – akutní fází trombozy;

Tab. 3. Laboratorní diagnostika trombofilních stavů

Trombofilie	Laboratorní testy
Leidská mutace v genu pro faktor V	Molekulárně genetický test (PCR) Funkční test – APC resistance (koagulační test)
Mutace v genu pro protrombin G2010A	PCR
Deficit antitrombinu	Stanovení aktivity či antigenu
Deficit proteinu C	Stanovení aktivity či antigenu
Deficit proteinu S	Stanovení aktivity či antigenu
Vysoký faktor VIII	Stanovení aktivity či antigenu
APS	Stanovení lupus antikoagulans (panel koagulačních testů) Antifosfolipidové protilátky (ELISA) protilátky proti kardioproteinu IgG, IgM protilátky proti beta-2-glykoproteinu I IgG, IgM

PCR – polymerázová řetězová reakce; APC – aktivovaný protein C; APS – antifosfolipidový syndrom; ELISA – enzyme linked immunosorbent assay

Upraveno podle Nutescu EA et al. (8)

Tab. 4. Souhrn doporučení k vyšetřování trombofilních stavů u pacientů s TEN

Doporučení	Vysvětlení/upřesnění
Nevyšetřovat v době akutní TEN	Výsledky testů mohou být ovlivněny v akutní fázi TEN
Nevyšetřovat při užívání antikoagulační léčby	Výsledky mohou být ovlivněny léčbou Vyšetřit min. za 2 týdny po vynechání warfarinu min. za 2 dny po vynechání DOAC (raději déle). Vyšetření AT min. za 24 po vynechání heparinu/LMWH
Nevyšetřovat v případě TEN v souvislosti se „silným“ RF	„Silné“ RF jsou např. větší úraz či operace, delší úplná imobilizace, hospitalizace pro závažné akutní interní onemocnění
Zvážit vyšetření v některých případech „provokované“ TEN	Zvážit vyšetření u pacientů s TEN v mladém věku ve spojitosti se „slabým“ RF či s výrazně pozitivní rodinnou anamnézou TEN či u pacientů s recidivující TEN
Stanovit účel vyšetření	Účelem vyšetření by mělo být: ■ rozhodnutí o budoucí tromboprophylaxi u vyšetřovaného pacienta ■ rozhodnutí o vyšetření příbuzných pacienta se zjištěným trombofilním stavem (zejména s vědomím možných důsledků trombofilie pro ženy v reprodukčním věku s ohledem na rizika spojená s kombinovanou hormonální antikoncepcí či graviditou) ■ zjištění příčiny TEN v případě velmi závažné TEN či fatální TEN v rodinné anamnéze či trombózy v neobvyklých lokalizacích Účelem vyšetření by nemělo být rozhodnutí o délce antikoagulační léčby.

TEN – tromboembolická nemoc; DOAC – přímá (nová) antikoagulancia; AT – antitrombin; LMWH – nízkomolekulární heparin; RF – rizikový faktor

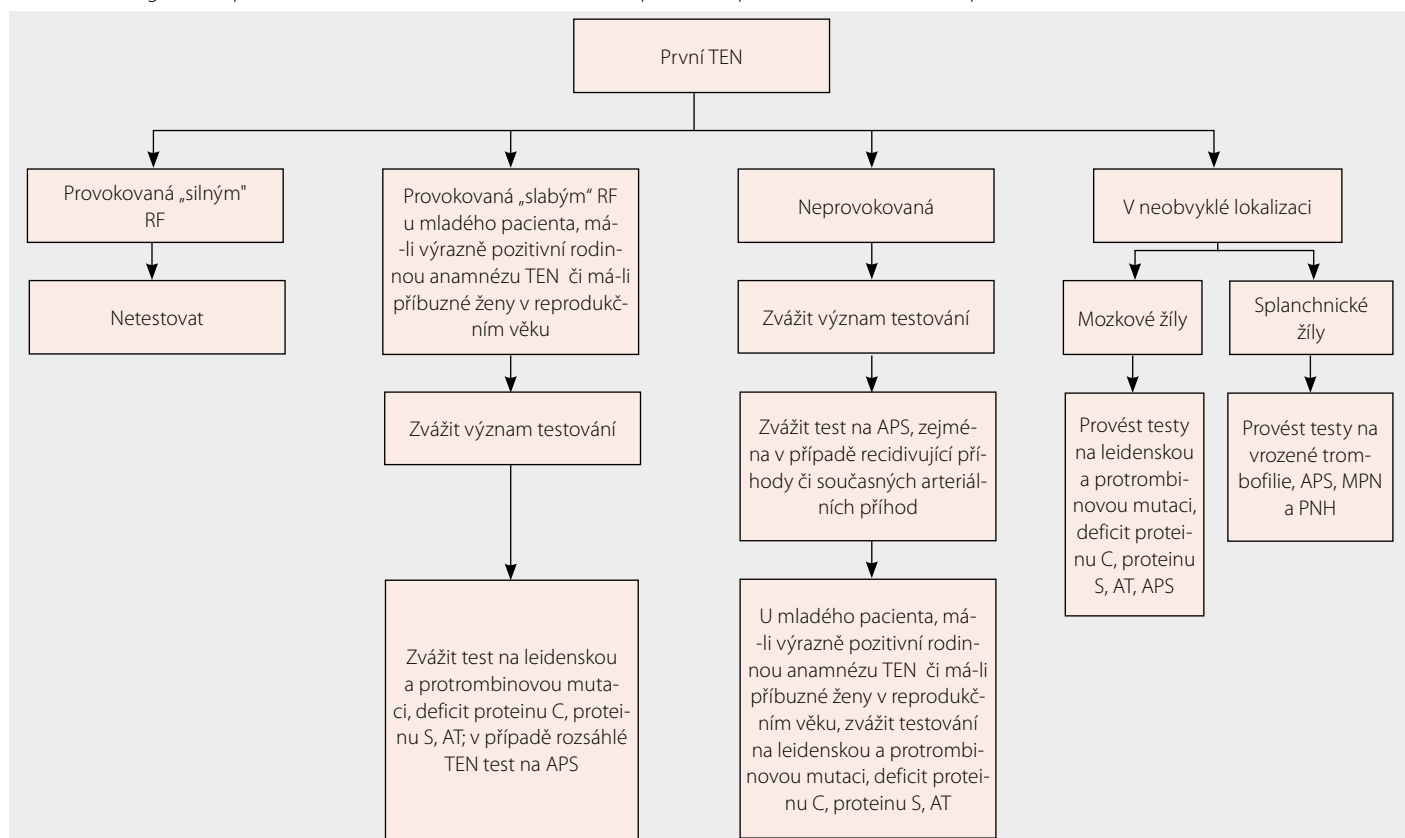
Upraveno podle Connors JM (11)

graviditou či hormonální léčbou; antikoagulační léčbou. Proto by měly být speciální koagulační testy prováděny až s odstupem po tromboembolické příhodě, mimo graviditu a šestinedělí a po vynechání antikoagulační léčby (11, 12). Při podezření na APS se provádí jednak imunologické testy antifosfolipidových protilátek (resp. antikardioproteinových protilátek a protilátek proti beta-2-glykoproteinu I, obojí v izotypech IgG a IgM), jednak testy koagulační, resp. panel lupus antikoagulans. Opět platí, že tyto koagulační testy není vhodné provádět při orální antikoagulační

léčbě. Podmínkou laboratorní diagnostiky APS je opakované potvrzení positivity antifosfolipidových protilátek a/nebo lupus antikoagulans, a to s odstupem alespoň 12 týdnů (13).

Jak uvedeno výše, v praxi se doporučuje provádět testy na trombofilní stavy jen u selektovaných nemocných s TEN. Je nutno zvážit, které pacienty testovat, které testy použít (zda jen některé či celý panel), kdy testy provést a jaký praktický dopad na další péči o pacienta (event. jeho přímé příbuzné) bude mít pozitivní či naopak negativní výsledek testů.

Schéma 1. Algoritmus pro selektivní testování trombofilních stavů u pacientů s první tromboembolickou příhodou



TEN – tromboembolická nemoc; RF – rizikový faktor; APS – antifosfolipidový syndrom; AT – antitrombin; MPN – myeloproliferativní nemoc; PNH – paroxysmální noční hemoglobinurie
Upraveno podle Connors JM (11)

V literatuře lze nalézt různé navrhované algoritmy k racionálnímu rozhodování o testování pacientů s první tromboembolickou příhodou. Jeden z nich je znázorněn na schématu 1 (11).

V uvedeném algoritmu nejsou uvedeny testy na faktor VIII a homocystein. Tyto testy jsou na některých pracovištích zahrnuty do panelu testů na trombofilní stav, na některých nikoli. Vysoký faktor VIII a hyperhomocysteinemie jsou spojeny se středně zvýšeným rizikem recidivy TEN a rovněž zvyšují i riziko arteriálních trombóz, proto lze ve vybraných případech jejich vyšetření požadovat, interpretace výsledků však vyžaduje důkladnou znalost laboratorní problematiky i klinického kontextu (14, 15). U faktoru VIII je nutno vzít v úvahu, že jde o reaktant akutní fáze a jeho zvýšení může být pouze přechodné (lze např. provést opakovaný odběr či korelovat s C-reaktivním proteinem). Pro homocystein platí, že je-li jeho hladina extrémně zvýšena, riziko trombózy (žilní i arteriální) je vysoké, toto však většinou nastane jen u vzácných případů genetické poruchy – homocystinurie. Mírná hyperhomocysteinemie je poměrně častá, hladina může být zvýšena z mnoha důvodů, z nichž některé jsou odstranitelné (např. deficit

vitaminů skupiny B). Testování běžných mutací souvisejících s hladinou homocysteinu (v genu pro methylenetetrahydrofolátreduktázu – MTHFR C677T a A1298C) se nedoporučuje (12).

Další možné příčiny hyperkoagulačního stavu

Diferenciálně diagnosticky je třeba zvážit i jiné příčiny hyperkoagulačního stavu:

- U „neprovokované“ TEN nelze opomenout možnost **skryté malignity**. Indikace a rozsah onkologického screeningu u nemocných s TEN je poměrně kontroverzní problematikou. Odborná doporučení se kloní spíše k méně rozsáhlému testování, resp. provedení základního fyzikálního a laboratorního vyšetření, rentgenu plic, gynekologického vyšetření u žen, u pacientů ve věku nad 40 let případně doplnění počítačové tomografie břicha a pánve a mamografie u žen (12).
- **Heparinem indukovaná trombocytopenie** – naštěstí vzácná komplikace, typicky se projevuje 5–14 dní po zahájení podávání klasického či nízkomolekulárního heparinu. Patogeneticky se uplatňuje tvorba protilátek proti komplexu heparinu a destičkového

faktoru 4, následně dojde k poklesu počtu destiček, avšak zároveň k aktivaci destiček i endotelu a hyperkoagulačnímu stavu (16). Laboratorní diagnostiku lze provést na specializovaných hematologických pracovištích.

- **Krevní skupina non 0** je spojena s vyšší hladinou von Willebrandova faktoru (ten funguje jako nosič a ochrana faktoru VIII). U jedinců s krevní skupinou non 0 bylo prokázáno vyšší riziko recidivy TEN. Obvykle se však testování krevní skupiny do vyšetřování trombofilních stavů rutinně nezařazuje (12).
- **Behçetova choroba** – multisystémové zánětlivé onemocnění, projevuje se recidivujícími orálními a genitálními ulceracemi a očními komplikacemi. Etiologie dispozice k trombózám není zcela objasněna, někteří uvádějí dysfunkci endotelu a poruchy fibrinolýzy (17).
- **Myeloproliferativní onemocnění** (esenciální trombocytemie a polycytemia vera) – jsou spojeny s hyperviskozitou krve, endoteliální dysfunkcí a aktivací trombocytů a leukocytů. Je zvýšeno též riziko arteriální trombózy a trombózy splanchnických žil. Mohou být patrné změny v krevním obraze a diferenciálním rozpočtu, většina paci-

entů má pozitivní mutaci Janusovy kinázy JAK 2 V617 (12, 18). Pacienti by měli být sledováni a léčeni hematologem.

- **Paroxysmální noční hemoglobinurie** – projeví se různým stupněm pancytopenie a intravaskulární hemolýzy. Etiologie protrombotického stavu není zcela uspokojivě objasněna, uvádí se aktivace endotelu, aktivace destiček, uvolnění prokoagulačních mikročástic (12, 19).

Diagnostika (průtoková cytometrie) i léčba patří do rukou hematologa.

Závěrečná doporučení

Shrnutí doporučení pro vyšetřování trombofilií u pacientů s TEN přináší tabulka 4 (11).

Je poměrně snadné naordinovat náběry na trombofilní stav, avšak racionální indikace těchto testů a jejich správná interpretace ve

skutečnosti snadná není. Výsledky testů by měly být hodnoceny zkušeným specialistou. Je nutno mít na zřeteli multifaktoriální povahu TEN a pečlivě zvažovat možné důsledky potvrzeného (či naopak nezjištěného) trombofilního stavu na další osud nemocného, na sekundární prevenci TEN, event. na primární či sekundární prevenci TEN u jeho přímých příbuzných.

LITERATURA

1. López JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res.* 2009; 123 Suppl 4: S30–34.
2. Meissner MH. The epidemiology of and risk factors for acute deep venous thrombosis. V: Gloviczki P. *Handbook of Venous Disorders*, 3rd edition, Hodder Arnold, London, UK 2009: 94–104.
3. Khan S, Joseph D, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal* 2006; 4: 15.
4. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013 Nov 9; 9(10): 1057–1069.
5. Segall JA, Liem TK. Congenital and acquired hypercoagulable syndromes. V: Bergan JJ. *The Vein Book*. Elsevier Academic Press 2007: 339–346.
6. Di Minno MN, Ambrosino P, Ageno W et al. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res.* 2015; 135(5): 923–932.
7. Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009 Apr; 11(2): 114–128.
8. Nutescu EA, Michaud JB, Caprini JA. Evaluation of hypercoagulable states and molecular markers of acute venous thrombosis. V: Gloviczki P. *Handbook of venous disorders*. Third Edition. Guidelines of the American Venous Forum. Hodder Arnold, London, UK, 2009: 113–128.
9. Heit JA. Thrombophilia: Common questions on laboratory assessment and management. *Hematology* 2007: 127–135.
10. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism—International Consensus Statement. *Int Angiol.* 2013; 32(2): 111–260.
11. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1177–1187.
12. Pruthi RK. Optimal utilization of thrombophilia testing. *Int J Lab Hem.* 2017; 39(Suppl. 1):104–110.
13. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2): 295–306.
14. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(1):79–84.
15. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost.* 2005; 94(5): 907–915.
16. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2017; 129(21): 2864–2872.
17. Leiba M, Sidi Y, Gur H et al. Behçet's disease and thrombophilia. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1081–1085.
18. Landolfi R, Di Gennaro L. (2011). Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*, 96(2), 183–186. doi:10.3324/haematol.2010.038299
19. Van Bijnen ST, Van Heerde WL, Muus P. Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(1): 1–10.