

- Klinické prejavy vrodenej rezistencie na aktivovaný proteín C
- Ivana PLAMENOVÁ, Miloš JESEŇÁK, Juraj CHUDEJ, Lenka BARTOŠOVÁ, Peter KUBISZ
- Lek Obz, 60, 2011, č. 3, s. 120 – 125

Súhrn

Východisko: Rezistencia na aktivovaný proteín C podmienená mutáciou faktora V Leiden je najčastejším vrozeným trombofilným stavom. Nositelia mutácie faktora V Leiden majú zvýšené riziko trombózy, ktoré stúpa s vekom.

Súbor a metódy: Súbor, do ktorého boli zaradení asymptomatickí, symptomatickí jedinci a kontrolná skupina, tvorilo 1078 subjektov, z toho 486 (45,1 %) mužov, 592 (54,9 %) žien, priemerný vek v súbore bol $36,81 \pm 15,33$ roka. U symptomatických jedincov sme podrobne odoberali anamnestické údaje. Pre laboratórnu diagnostiku rezistencie na aktivovaný proteín C sme použili koagulačné vyšetrenie ProC Global a dôkaz mutácie faktora V Leiden polymerá-zovou reťazovou reakciou. Všetky hodnoty sme prezentovali ako priemer \pm štandardná odchýlka alebo percento prevalencie. Výsledky sme analyzovali pomocou štatistických programov SPSS (verzia 9.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) a Primer (verzia 1.0, McGraw-Hill Libri s.r.l., Taliansko).

Výsledky: Počet nositeľov mutácie faktora V Leiden vo vyšetrovanom súbore bol $n = 930$, asymptomatickí jedinci predstavovali 39,9 % ($n = 371$), symptomatickí pacienti 60,1 % ($n = 559$). Najčastejším klinickým prejavom bola hlboká venózna trombóza dolných končatín (v 75 % prípadov, $n = 350$); u 40 pacientov (11 %) komplikovaná pľúcnou embóliou. Povrchovú tromboflebitídu sme zistili u 11 % pacientov ($n = 53$). Až u 65 % pacientov sa trombofília manifestovala do 40. roku života. Polovica pacientov ($n = 232$, 49,9 %) mala v čase vyšetrenia len jednu epizódu venózneho tromboembolizmu, štvrtina pacientov ($n = 108$, 23,2 %) prekonala ešte jednu recidívu trombózy a zvyšná štvrtina ($n = 125$, 26,9 %) 2 a viac recidív venózneho tromboembolizmu. U polovice pacientov ($n = 227$, 48,8 %) vznikla venózna trombóza spontánne, bez provokujúceho faktora. Sekundárnu venóznou trombózu sme najčastejšie pozorovali v súvislosti s graviditou, pôrodom a šestonedelím ($n = 65$, 14,0 %). Ako izolovaná trombofília sa faktor V Leiden diagnostikoval u väčšiny pacientov s venóznou trombózou ($n = 332$, 71,4 %). Artériovú trombózu prekonalo v našom súbore 47 pacientov (4,4 % celkového súboru, 8,4 % súboru symptomatických pacientov). Mutácia faktora V Leiden sa manifestovala u 47 žien (4,4 % celkového súboru, 8,4 % súboru symptomatických pacientov) s recidivujúcimi spontánnymi abortmi ($n = 40$; 85,1 %), ale aj inými komplikáciami gravidity ($n = 7$, 14,9 %).

Záver: Rezistencia na aktivovaný proteín C podmienená prítomnosťou mutácie faktora V Leiden je najčastejším vrozeným trombofilným stavom. Klinicky sa manifestuje najmä ako venózne trombózy v mladom veku, ktoré majú predovšetkým spontánny a recidivujúci charakter.

Kľúčové slová: rezistencia na aktivovaný proteín C – mutácia faktora V Leiden – Pro C Global – hlboká venózna trombóza.

Lek Obz, 60, 2011, č. 3, s. 120 – 125

SUMMARY

Background: Resistance to activated protein C caused by factor V Leiden mutation is the most common thrombophilia. Carriers of factor V Leiden mutation suffer from higher risk of thrombosis which increases with age.

Subjects and methods: The total group where asymptomatic, symptomatic patients and control group belong to was made of 1078 subjects; 486 (45.1%) men and 592 (54.9%) women, with an average age of 36.81 ± 15.33 years. Symptomatic individuals were carefully asked about personal history. For laboratory examination of resistance to activated protein C the coagulation test Pro C Global and the polymerase chain reaction to detect mutation of factor V Leiden were used. All measurements were showed as an average \pm standard deviation or as a percent of prevalence. Results were analyzed by statistical program SPSS (version 9.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) and Primer (version 1.0, McGraw-Hill Libri s.r.l., Italy).

Results: The total number of factor V Leiden mutation carriers in measured group was $n = 930$, 39.9% ($n = 371$) were asymptomatic subjects, symptomatic patients made up 60.1% ($n = 559$). Deep vein thrombosis of low extremities was the most common clinical consequence (in 75% cases, $n = 350$); in 40 patients (11%) deep vein thrombosis was complicated by pulmonary embolism. Superficial thrombophlebitis was detected in 11% of patients ($n = 53$). In 65% of patients thrombophilia was manifested until 40 years of age. A half of patients ($n = 232$, 49.9%) had one episode of venous thromboembolism, in a quarter ($n = 108$, 23.2%) was recurrent once and in a last quarter of patients ($n = 125$, 26.9%) it was recurrent twice or more times. A half of patients ($n = 227$, 48.8%) suffered from spontaneous thrombosis without any provoking factors. Secondary venous thrombosis was often observed in association with pregnancy, delivery and in post-partum period ($n = 65$, 14.0%). Factor V Leiden was the only thrombophilia in majority of patients with thromboembolism ($n = 332$, 71.4%). Forty seven patients (4.4% of total group; 8.4% of symptomatic patients) suffered from arterial thrombosis. Factor V Leiden mutation was detected in 47 women (4.4% of total group; 8.4% of symptomatic patients) with recurrent spontaneous fetal loss ($n = 40$; 85.1%) or another complications during pregnancy ($n = 7$; 14.9%).

Conclusions: Resistance to activated protein C caused by factor V Leiden mutation is the most common hereditary thrombophilia. Clinically it results mainly in venous thrombosis in young age, characterized especially by spontaneous and recurrent character.

Key words: resistance to activated protein C – mutation of factor V Leiden – Pro C Global – deep venous thrombosis.

Lek Obz, 60, 2011, 3, p. 120 – 125

Úvod

Rezistencia na aktivovaný proteín C (APC-R) spôsobená prítomnosťou mutácie faktora V Leiden je najčastejším vrodenným trombofilným stavom. V populácii zdravých osôb sa vyskytuje v 2 – 6 percentách. U pacientov s trombózou sa nachádza až v 20 – 40 % prípadov (6).

Porucha antikoagulačného pôsobenia APC ako príčina trombofilie bola objavená v roku 1993 Dahlbäckom a bola definovaná ako abnormálne nízka antikoagulačná odpoveď plazmy chorých

na pridanie exogénneho aktivovaného proteínu C. Genetický defekt, ktorý spôsobuje APC-R, objavil v r. 1994 Bertina a spoluprac. Ide o bodovú mutáciu génu faktora V (FV), ktorý je lokalizovaný na 1. chromozóme, a to zámenu guanínu za adenín v nukleotidovej polohe 1691 v exó-ne desať. Táto substitúcia nukleotidov má za následok náhradu arginínu glutamínom v polohe 506 pri syntéze polypeptidového reťazca faktora V. Táto poloha je jedným z rozhodujúcich miest štiepenia FV aktivovaným proteínom C. Z funkčného hľadiska je APC-R defektom skôr kvantitatívnym ako kvalitatívnym, pretože aj FVa Leiden je inaktivovaný, ale pomalšie (4). Klinické prejavy sú u jedincov s touto poruchou preto miernejšie, APC-R je však klinicky významná pre svoju vysokú incidenciu. Nositelia mutácie FV Leiden majú zvýšené riziko trombózy, ktoré stúpa s vekom. Je vysoké predovšetkým u homozygotov (50- až 100-krát), heterozygoti majú riziko 5- až 10-násobné (6).

Súbor pacientov a metódy

Súbor tvorilo 1078 subjektov 486 (45,1 %) mužov, 592 (54,9 %) žien, priemerný vek bol $36,81 \pm 15,33$ roka. Súbor sa skladal z nasledovných skupín osôb:

- asymptomatickí jedinci [n = 371, 34,4 % celkového súboru, vek: $29,09 \pm 16,65$ roka, 160 (43,1 %) mužov, 211 (56,9 %) žien], ktorí boli vyšetrení pre pozitívnu rodinnú anamnézu tromboembolických príhod a/alebo pre mutácie faktora V Leiden;
- symptomatickí pacienti [n = 559, 51,9 % celkového súboru, vek: $41,06 \pm 13,73$ roka, 241 (43,1 %) mužov, 318 (56,9 %) žien] s osobnou anamnézou prekonanej venózne a/alebo artériovej trombózy a ženy aj s komplikáciami v gravidite;
- kontrolná skupina [n = 148, 13,7 % celkového súboru, vek: $40,11 \pm 8,84$ roka, 85 (57,4 %) mužov, 63 (42,6 %) žien], ktorú tvorili zdraví jedinci bez anamnézy prekonanej trombózy.

U symptomatických jedincov sme podrobne odoberali anamnézu so zameraním na prekonanú trombózu a prípadné rizikové faktory. Pre laboratórnu diagnostiku APC-R sme použili koagulačné vyšetrenie na princípe aktivovaného tromboplastínového času – ProC Global (Dade Behring, Rakúsko) na stanovenie antikoagulačnej aktivity systému PC (dôkaz rezistencie na APC) a na dôkaz mutácie FV Leiden polymerázovou reťazovou reakciou (PCR).

Všetky hodnoty sme prezentovali ako priemer \pm štandardná odchýlka alebo percento prevalencie. Výsledky sme analyzovali pomocou štatistických programov SPSS (verzia 9.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) a Primer (verzia 1.0, McGraw-Hill Libri s.r.l., Taliansko). Jednotlivé hodnoty sme porovnali pomocou nepárového Studentovho t-testu, Mannovho-Whitneyovho testu, chi kvadratického testu (χ^2) a Fisherovho exaktného testu. Hodnoty $p < 0,05$ vyjadřili štatisticky významný rozdiel medzi porovnávanými hodnotami.

Výsledky

Počet nositeľov mutácie FV Leiden vo vyšetrovanom súbore bol $n = 930$, asymptomatickí jedinci predstavovali 39,9 % ($n = 371$), symptomatickí pacienti 60,1 % ($n = 559$).

- Tabuľka 1. Nositelia faktora u V Leiden podľa klinických prejavov vo vyšetrovanom súbore
- Table 1. The carriers of Factor V Leiden divided according to the clinical manifestations in the analyzed population

Najčastejším klinickým prejavom bola hlboká venózna trombóza (HVT) dolných končatín (v 75 % prípadov, $n = 350$), relatívne častejšia proximálna (od v. poplitea, 45 %, $n = 205$) ako distálna (30 %, $n = 145$) HVT, u 8 pacientov bola trombóza bilaterálna. U 40 pacientov (11 %) bola HVT komplikovaná pľúcnou embóliou (rovnako pri proximálnej ($n = 21$, 5 %) a distálnej ($n = 19$, 4 %) flebotrombóze) a ďalších 37 pacientov (8 %) malo pľúcnu embóliu bez dôkazu hlbokaj žilovej trombózy. Pľúcnu embóliu prekonalo 17 % pacientov. Povrchovú tromboflebitídu, najmä vo forme recidivujúcich a migrujúcich tromboflebitíd, sme zistili u 11 % pacientov ($n = 53$). V 5 % prípadov ($n = 25$) bola venózna trombóza v atypickej lokalizácii.

Hereditárna trombofília sa manifestuje v mladom veku, v našom súbore v treťom a štvrtom decéniu, až u 65 % pacientov do 40. roku života. Polovica pacientov ($n = 232$, 49,9 %) mala v čase vyšetrenia len jednu epizódu venózneho tromboembolizmu (VTE), bez recidívy, štvrtina pacientov ($n = 108$, 23,2 %) prekonala jednu recidívu trombózy a zvyšná štvrtina ($n = 125$, 26,9 %) pacientov 2 a viac recidív hlbokaj žilovej trombózy. U pacientov s recidívou trombózy bol čas do stanovenia diagnózy signifikantne dlhší, $0,8576 \pm 2,9039$ roka vz. $9,0634 \pm 9,0172$ roka, $p < 0,001$, počet recidív stúpá s dĺžkou časového odstupu medzi prvým atakom trombózy a určením správnej diagnózy.

Z hľadiska rekurencie a závažnosti prekonanej trombózy nás zaujímal genotyp pacienta, t.j. homozygotná, alebo heterozygotná forma mutácie FV Leiden, či trombóza vznikla spontánne, alebo v prítomnosti provokujúceho rizikového faktora a či bol súčasne prítomný iný trombofilný stav, ktorý mohol prispieť k manifestácii venózneho tromboembolizmu.

- Tabuľka 2. Porovnanie rizikových faktorov u pacientov s venóznym tromboembolizmom (VZE) a artériovou trombózou
- Table 2. Comparison of the risk factors in patients with venous thromboembolism and

arterial thrombosis

U polovice pacientov (n = 227, 48,8 %) vznikla venózna trombóza spontánne, bez provokujúceho faktora. Porovnali sme výskyt spontánnej (idiopatickej) trombózy u mužov a žien, 157/220 (71,4 %) vz. 91/245 (37,1 %), $p < 0,001$. Najčastejšie sme pozorovali sekundárnu venóznou trombózu v súvislosti s graviditou, pôrodom a šestonedelím (n = 65, 14,0 %). Venózny tromboembolizmus počas užívania hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej liečby sa vyskytol u 60 žien (12,9 %). Úraz s eventuálnou následnou fixáciou končatiny prispel k vzniku trombózy v 12 % prípadov (n = 56) a u 36 pacientov (7,7 %) sa venózna trombóza manifestovala po operačnom výko-ne. Osem pacientov (1,7 %) prekonalu tzv. cestovnú trombózu, 7 pacienti (1,5 %) mali súčasne inú chorobu. Porovnaním veku pacientov v čase prvého ataku trombózy u pacientov s idiopatickou a sekundárnou trombózou sme zistili signifikantný vekový rozdiel ($38,08 \pm 14,03$ vz. $32,71 \pm 11,13$, $p < 0,001$).

Ako izolovaná trombofília sa FV Leiden diagnostikoval u väčšiny pacientov s VTE (n = 332, 71,4 %), najčastejšie bola prítomná kombinácia s mutáciou FII G20210A (n = 35, 7,5 %) a s defektom proteínu S (n = 40, 8,6 %), spoločne s defektom antitrombínu sa FV Leiden vyskytoval u 12 pacientov (2,6 %). Antifosfolipidový syndróm sme dokázali u 17 pacientov (3,7 %) a vysoká koncentrácia FVIII bola súčasne zistená u 17 pacientov (3,7 %) s FV Leiden. Porovnaním štatistickej významnosti výskytu kombinácie mutácie FV Leiden a iných trombofilných stavov sme zistili signifikantne vyšší výskyt syndrómu lepivých trombocytov u pacientov s FV Leiden a artériovou trombózou ($p < 0,001$). Porovnaním veku pacientov s VTE v čase prvého ataku trombózy u pacientov s izolovanou prítomnosťou FV Leiden a u pacientov s kombinovanou trombofíliou sme zistili štatisticky významný mladší vek v čase prvého ataku trombózy u pacientov s prítomnosťou aspoň jedného ďalšieho trombofilného stavu ($36,19 \pm 13,24$ roka vz. $33,83 \pm 12,29$ roka, $p = 0,049$).

- Tabuľka 3. Porovnanie výskytu pridružených trombofilných stavov u pacientov s venóznym tromboembolizmom a artériovou trombózou

- Table 3. Comparison the frequency of associated thrombophilic states in patients with venous thromboembolism and arterial thrombosis

Artériovú trombózu prekonalu v našom súbore 47 pacientov (4,4 % celkového súboru, 8,4 % súboru symptomatických pacientov) s priemerným vekom $47,51 \pm 14,17$ roka, 21 (44,7 %) mužov, 26 (55,4 %) žien. Vo väčšine (n = 25, 53 %) išlo o príhody s neurologickou symptomatológiou (ischemická náhla cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak), infarkt myokardu malo v osobnej anamnéze 9 pacientov (19 %). Dvadsaťosem percent pacientov malo trombózu periférnych artérií. Prvá epizóda artériovej trombózy sa v našom súbore pacientov najčastejšie prejavila medzi 40. – 60. rokom života (n = 26, 55,3 %), ale až vo

viac ako jednej tretine prípadov ($n = 17$, 36,1 %) postihla pacientov do 40. roku života. Mutácia FV Leiden sa manifestovala u 47 žien (4,4 % celkového súboru, 8,4 % súboru symptomatických pacientov, vek: $31 \pm 6,87$ roka) recidivujúcimi spontánnymi abortmi ($n = 40$, 85,1 %), ale aj inými komplikáciami gravidity ($n = 7$, 14,9 %).

Diskusia

Cieľom štúdie bolo skúmať klinické prejavy rezistencie na aktivovaný proteín C. Vyhodnotením výsledkov sme zistili, že leidská mutácia podmieňuje celoživotné riziko trombózy, ktoré stúpa s vekom. Najčastejšie sa vrodená APC-R v našom súbore prejavila v mladom veku, až u 65 % pacientov do 40. roku života. Táto skutočnosť je v súlade s pozorovaním viacerých autorov a s definíciou hereditárnej trombofílie (8, 23). Najčastejšou klinickou manifestáciou APC-R bola venózna trombóza, HVT dolných končatín, ktorá je typickým prejavom vrodenej APC-R, dominovala aj v našom súbore. Približne u 40 % chorých bola v oblasti predkolenia, aj keď je táto oblasť považovaná pri APC-R za predilekčnú (2). Relatívne častejší výskyt proximálnej HVT môže byť ovplyvnený skutočnosťou, že súbor tvorili už čiastočne selektovaní pacienti, pretože na komplexné vyšetrenie hemostázy boli odporúčaní chorí s rozsiahlymi a recidivujúcimi trombózami. Pľúcna embólia (PE) sa vyskytla u 40 (11 %) pacientov, čo je menej, ako býva uvádzaný výskyt pľúcnej embólie v literatúre (20). Jednou z príčin relatívne nízkeho rizika pľúcnej embólie pri APC-R môže byť väčšia pevnosť a stabilita trombu (4).

Do klinického obrazu vrodenej APC-R patrí aj povrchová tromboflebitída, najmä vo forme recidivujúcich a migrujúcich tromboflebitíd (11). V našom súbore malo uvedené ťažkosti 53 pacientov (11 % pacientov s venóznym tromboembolizmom). Diagnóza hereditárnej trombofílie je vysoko suspektná pri výskyte trombóz v neobvyklej lokalizácii (8). Atypické trombózy sme v našom súbore zaznamenali u 25 (5 %) pacientov, postihnuté boli veny hornej končatiny, v. cava superior, v. jugularis interna, v. mesenterica superior, v. centralis retinae alebo išlo o trombózu mozgových venózných splavov a v. renalis, ktoré sú typickými prejavmi vrodenej trombofílie v novorodeneckom veku. V tomto období prispieva k závažnej manifestácii APC-R aj skutočnosť, že koncentrácie prirodzených inhibítorov koagulácie (antitrombínu, proteínov C a S) sú fyziologicky nižšie a postihnutý novorodenec má tak fenotyp kombinovanej trombofílie (7).

Riziko recidívy trombózy u nositeľov leidskej mutácie je asi 4-krát vyššie než u osôb bez tohto defektu (13). Až polovica pacientov v našom súbore prekonala aspoň 1 recidívu trombózy. Z uvedeného možno potvrdiť predpoklad, že recidivujúci charakter trombóz je takisto patognomický pre diagnózu hereditárnej trombofílie. Včasné a správne určenie diagnózy trombofílie má nepochybne význam pre stanovenie adekvátnej liečby, dĺžky profylaxie a zabránenie vzniku recidívy trombózy (3).

Za rizikové situácie pre vznik cievnej oklúzie, po ktorých sme cielene pátrali v osobnej anamnéze pa-cientov, sme považovali operáciu, úraz, užívanie hormo-nálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej liečby, graviditu, ale zaujímali nás aj pridružené choro-by, najmä artériová hypertenzia, hyperlipopro-teinémia, diabetes mellitus, malignita, nikotinizmus a podobne. Po-rovnaním sledovaných rizikových faktorov u pacientov s venóznou a artériovou trombózou sme zistili, že úraz a gravidita boli provokujúcim faktorom len pre vznik VTE, operácia, užívanie hormonálnej antikoncepcie a hormonálnej substitučnej liečby častejšie ($p < 0,05$) prispievajú k vzniku venózne trombózy, kým diabetes mellitus, artériová hypertenzia, hyperlipoproteinémia a faj-čenie mali významný význam ($p < 0,001$) v manifestácii oklúzie v artériovej časti cievneho riečiska. Tieto zistené údaje sú v súlade s údajmi o rizikových faktoroch venózne a artériovej trombózy v literatúre (22).

Takmer u polovice pacientov s VTE sa nepodarilo rizikový spúšťací faktor identifikovať, trombóza vznikla spontánne. Výskyt idiopatickej trombózy u chorých s hereditárnou trombofíliou je v literárnych zdrojoch uvádzaný medzi 30 – 50 percentami (21). Predpokla-dáme, že tieto rozdiely sú spôsobené tým, že spúšťacie mechanizmy môžu byť nenápadné (dehydratácia, nadmerná fyzická záťaž, dlhá cesta, infekcia a podobne) a pacienti im nevenujú zvláštnu pozornosť. Príčiny sekundárnych trombóz pri prvom ataku choroby patrili aj v našom súbore medzi všeobecne známe. Najčastej-šie sme pozorovali sekundárnu venóznou trombózu v súvislosti s graviditou, pôrodom a šestonedelím, kedy okrem hormonálnych zmien, podmieňujúcich posun koagulačnej rovnováhy v prospech zvýšeného zrážania krvi, sa na vzniku VTE môže podieľať aj mechanický tlak gravidnej maternice na panvové vény spôsobujúci venostázu a poškodenie endotelu pri inštrumentárnom pôrode alebo pôrode cisárskym rezom. Aj keď sú fy-ziológické zmeny hemostázy dôležité pre minimalizáciu krvných strát počas pôrodu, u gravidných žien sa až 6-násobne zvyšuje riziko VTE v porovnaní so ženami, ktoré nie sú gravidné, u žien s mutáciou FV Leiden sa riziko VTE zvyšuje až 20-násobne (18).

Alarmujúci bol výskyt VTE počas užívania hormo-nálnej antikoncepcie až u 60 žien (12,9 %) vyšetrova-ného súboru pacientov s venóznym tromboemboliz-mom. Tento nález koreluje s literárnymi údajmi, že u žien s FV Leiden je počas užívania hormonálnej antikoncepcie až 30-násobné vyššie riziko vzniku VTE ako u žien bez tejto mutácie. Pri homozygotnej forme FV Leiden je riziko až 150-násobné. Prokoagulačný účinok hormonálnej antikoncepcie je reverzibilný do 3 mesiacov po jej vysadení, riziko je najvyššie počas prvého roku jej užívania (5). Paušálny skríning trombofilného stavu pred začatím užívania hormonálnej antikoncepcie sa neodporúča, mal by byť indikovaný u dievčat a žien s pozitívnou rodinnou alebo osobnou anamnézou trombózy alebo trombofílie (19).

Úraz s eventuálnou následnou fixáciou končatiny prispel k vzniku trombózy v 12 % ($n = 56$) prípadov a u 36 pacientov (7,7 %) sa venózna trombóza manifestovala po operačnom zákroku. U týchto pacientov predpokladáme okrem vrodenej trombofílie súčasný vplyv viacerých činiteľov

Virchowovej triády zodpovedných za vznik a vývoj VTE (porucha hemo-koagulácie, poškodenie cievneho endotelu a spomalenie krvného prúdu). Osem pacientov (1,7 %) prekonalu tzv. cestovnú trombózu, ktorá súvisí so spomalením lineárneho prúdenia krvi v dlhodobom sediacom polohe a podieľa sa na vzniku asi 5 % hlbokaj venóznej trombózy (21). V sporadických prípadoch sme ako možný vyvolávajúci faktor VTE u pacientov s FV Leiden identifikovali súčasne prebiehajúci zápal.

Malígnu chorobu s následným operačným výkonom ako možný provokujúci faktor vzniku VTE sme v anamnéze pacientov s FV Leiden zaznamenali len 2-krát, čo pravdepodobne súvisí s tým, že pacienti s malignitou sú na vyšetrenie skríningu trombofilného stavu odosielaní zriedkavo, pretože vznik VTE ako paraneoplastický prejav je všeobecne známy a môže sa mylne pripisovať len základnej chorobe (15).

Porovnaním veku pacientov v čase prvého ataku trombózy u pacientov so spontánnou a sekundárnou trombózou sme zistili signifikantný vekový rozdiel ($p < 0,001$) a možno konštatovať, že vrodenej trombofília sa klinicky manifestuje skôr, ak je iniciovaná vonkajším podnetom (tzv. teória dvojitého zásahu) (4). Za rizikový faktor VTE z tohto pohľadu možno považovať aj mužské pohlavie, pretože oproti ženám sa prvá epizóda spontánnej trombózy u mužov v našom súbore zjavila v mladšom veku ($p < 0,001$). Signifikantne častejšie recidívy VTE u mužov sme, na rozdiel od výsledkov štúdií Kyrleho a Eichingerovej (13), nepotvrdili ($p = 0,245$). Trombóza je multifaktorová a spravidla aj multigenetická choroba (8). Ako izolovanú trombofíliu sme FV Leiden diagnostikovali u väčšiny pacientov s VTE, ale približne v jednej tretine prípadov bola v našom súbore zaznamenaná kombinácia mutácie FV Leiden a iného vrodenej alebo získanej trombofilného stavu. Najčastejšie bola prítomná kombinácia s mutáciou FII G20210A ($n = 35, 7,5\%$), čo koreluje s literárnymi údajmi o ich geografickej distribúcii vo svete a na Slovensku a o ich častej koincidencii (14, 16).

Podiel zastúpenia defektu proteínu S je v našom súbore pacientov vyšší, ako sa uvádza v literatúre (20). Pri diagnostike APC-R koagulačným testom môže byť totiž častejšie prítomný „laboratórny deficit“ proteínu S (PS) ako jeho skutočný defekt, ktorý by bolo potrebné overiť stanovením funkcie PS, voľného aj celkového antigénu proteínu S (9).

Zaujímavé je zistenie súčasného výskytu syndrómu lepivých doštičiek u nositeľov FV Leiden. Tento syndróm je druhý najčastejší vrodenej trombofilný stav, jeho incidencia u pacientov s VTE v našom súbore je ale nízka. Porovnaním štatistickej významnosti výskytu kombinácie mutácie FV Leiden a iných trombofilných stavov u pacientov s VTE a artériovou trombózou sme zistili signifikantne vyšší výskyt syndrómu lepivých doštičiek u pacientov s FV Leiden a anamnézou artériovej trombózy ($p < 0,001$), rozdiely vo výskyte ostatných pridružených trombofilných

stavov neboli významné. Syndróm lepičiek sa tak javí, v zhode s literárnymi údajmi, ako dôležitý rizikový faktor hlavne pre vznik artériovej trombózy, hoci môže participovať aj na vzniku venózneho tromboembolizmu. Predpokladáme, že konkrétny klinický prejav pri súčasnom výskyte FV Leiden a syndrómu lepičiek tak pravdepodobne závisí od prítomnosti ďalších provokujúcich rizikových faktorov (1, 4). Okrem významne mladšieho veku pri vzniku prvej trombózy ($p = 0,049$), sa klinický nález u pacientov s prítomnosťou aspoň jedného ďalšieho trombofilného stavu nelíšil od nálezov u pacientov so samostatnou leidskou mutáciou. Podobne sa v našom súbore významne nelíšil priebeh VTE (vek v čase prvej ataky trombózy, jej lokalizácia a recidívy) u homozygotných a heterozygotných nositeľov tejto mutácie. Aj v literatúre sa uvádza, že hoci u heterozygotov sa v porovnaní so zdravou populáciou zvyšuje riziko trombózy 5- až 10-krát, u homozygotov dokonca až 50- až 100-krát, v skutočnosti je klinický priebeh choroby u homozygotov a heterozygotov pre FV Leiden rovnaký (8, 13).

Minoritnú časť symptomatických nositeľov FV Leiden (8,4 %, $n = 47$) tvorili pacienti, ktorí prekonali náhlu cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórnu mozgovú príhodu, infarkt myokardu alebo trombózu periférnych artérií. Nízka incidencia artériovej trombózy pri APC-R možno súvisí s odlišnou genézou trombu vo venózne a artériovej časti cievneho riečiska. Samotný FV Leiden sa nepovažuje za významný rizikový faktor artériovej trombózy, ale jeho prítomnosť má pri najmenšom aditívny efekt na ďalšie rizikové faktory. V skupine pacientov s artériovou trombózou sa významne ($p < 0,001$) vyskytovala kombinácia mutácie FV Leiden so syndrómom lepičiek, na základe čoho možno predpokladať, že dominantnú úlohu pri manifestácii artériovej trombózy mal práve on. Uvedený syndróm vedie ku vzniku trombózy a rozpusteniu trombu je oneskorené v dôsledku rezistencie na aktivovaný proteín C (4, 12, 17).

Rezistencia na aktivovaný proteín C môže byť v neposlednej miere aj príčinou opakovaných komplikácií gravidity, aj keď v nami vyšetrovanom súbore nositeľov FV Leiden tvorili tieto ženy len 8,4 % symptomatických pacientov. Vrodená trombofília sa zisťuje u 50 – 65 % žien s recidivujúcim spontánnym abortom (pri mutácii FV Leiden najmä v 2. a 3. trimestri gravidity) a pravdepodobnosť donosenia živého plodu je len 25 per-cent. Mutácia FV Leiden sa považuje za najčastejšiu príčinu infarkcie placenty a vyskytuje sa u 17 % žien s preeklampsiou (10).

Záver

Rezistencia na aktivovaný proteín C podmienená prítomnosťou mutácie FV Leiden je najčastejším vrodeným trombofilným stavom. Pre klinickú manifestáciu APC-R sú typické najmä venózne trombózy v mladom veku a ich spontánny a recidivujúci charakter. Identifikácia trombofilného stavu ako príčiny vzniku trombózy nie je dôležitá pre jej akútnu liečbu, ale pre rozhodovanie o dĺžke a spôsobe sekundárnej anti-trombotickej profylaxie. Len adekvátna liečba a následná prevencia môžu prispieť k redukcii vzniku komplikácií trombózy

(posttromboflebitického syndrómu a pľúcnej embólie) a u žien s anamnézou recidivujúcich spontánnych abortov môžu zabezpečiť bezproblémový priebeh tehotenstva a pôrod zdravého novorodenca. Vyhľadávanie asymptomatických jedincov medzi po-krvnými príbuznými pacientov s anamnézou prekonanej trombózy má význam pre zabezpečenie správnej primárnej profylaxie v situáciách so zvýšeným rizikom vzniku trombózy. V indikovaní komplexnej diagnostiky trombofilného stavu je nevyhnutná úzka spolupráca hematológa a lekárov iných špecializácií.

Táto práca bola vytvorená realizáciou projektu Centrum excelentnosti pre perinatologický výskum (CEPV I a II) (ITMS: 26220120016 a 26220120036) na základe operačného programu Výskum a vývoj, finan-covaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja a grantu Vega 1/0018/10.

Literatúra

1. BICK, R.L.: Sticky platelet syndrome: a common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Haemost*, 4, 1998, č. 1, s. 77-81.
2. BJÖRGELL, O., NILSSON, P.E., NILSSON, J.A.: Location and extent of deep vein thrombosis inpatients with and without FV R506Q mutation. *Thromb Haemost*, 83, 2000, č. 4, s. 648-651.
3. COPPOLA, A., TUFANO, A., CERBONE, A.M., di MINNO, G.: Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 35, 2009, č. 4, s. 683-694.
4. DAHLBÄCK, B.: Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*, 112, 2008, č. 1, s. 19-27.
5. GOMES, M.P., DEITCHER, S.R.: Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: A clinical review. *Arch Intern Med*, 164, 2004, č. 2, s. 1965-1976.
6. HEIT, J.A., SILVERSTEIN, M.D., MOHR, D.N.: The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*, 86, 2001, č. 3, s. 452-463.
7. KENET, G., NOWAK-GÖTTL, U.: Fetal and neonatal thrombophilia. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 33, 2006, č. 3, s. 457-466.
8. KHAN, S., DICKERMAN, J.D.: Hereditary thrombophilia. *Thrombosis J*, 15, 2006, č. 1, s. 1-17.
9. KHOR, B., van COTT, E.M.: Laboratory evaluation of hypercoagulability. *Clin Lab Med*, 29, 2009, č. 2, s. 339-366.
10. KUJOVICH, J.L.: Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol*, 191, 2004, č. 2, s. 412-424.
11. KUBISZ, P.: Hematológia a transfúziológia. 1. vydanie. Praha: Grada Publishing, 2006, 323 s.
12. KUBISZ, P.: Trombofilné stavy a ich kardiovaskulárne prejavy. *Kardiol Prax*, 4, 2006, č. 2, s. 94-99.

13. KYRLE, P.A., EICHINGER, S.: Venous thromboembolism in men and women. *Jmhg*, 2, 2005, č. 2, s. 302-308.
14. MARCHIORI, A., MOSENA, L., PRINS, M.H., PRANDONI, P.: The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica*, 92, 2007, č. 3, s. 1107-1114.
15. MÝTNIK, M., STAŠKO, J.: D-Dimer, plasminogen activator inhibitor-1, prothrombin fragments and protein C – role in prothrombotic state of colorectal cancer. *Neoplasma*, 58, 2011, č. 3, s. 235-238.
16. PLAMEŇOVÁ, I., BARTOŠOVÁ, L., HOLLÝ, P., CHUDEJ, J., DOBROTOVÁ, M., STAŠKO, J., KUBISZ, P.: Národný register trombofilných stavov v Slovenskej republike. *Lek Obz*, 58, 2009, č. 10, s. 436-441.
17. RAHEMTULLAH, A., van COTT, E.M.: Hypercoagulation testing in ischemic stroke. *Arch Patol Lab Med*, 131, 2007, č. 8, s. 890-901.
18. ROBERTSON, L., WU, O., LANGHORNE, P.: Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol*, 132, 2006, č. 1, s. 171-196.
19. SAVELLI, S.L., KERLIN, B.A., SPRINGER, M.A., MONDA, K.L., THORNTON, J.D., BLANCHONG, C.A.: Recommendations for screening for thrombophilic tendencies in teenage females prior to contraceptive initiation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 19, 2006, č. 3, s. 313-316.
20. STAŠKO, J., HOLLÝ, P., DOBROTOVÁ, M., KUBISZ, P.: Vrodené a získané poruchy hemostázy, 2. časť: Vrodené a získané trombo-filné stavy. *Interná Med*, 9, 2009, č. 4, s. 71-75.
21. ŠTVRTINOVÁ, V.: Venózný tromboembolizmus – prevencia, diagnostika, liečba. 2. vyd. Bratislava: Herba, 2009, 240 s.
22. VOJÁČEK, J., MALÝ, M.: Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004, s. 45-67.
23. VOSEN, C.Y., CONARD, J., FONCUBERTA, J.: Familial thrombo-philia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2, 2004, č. 2, s. 1526-1532.