

HLUBOKÁ ŽILNÍ TROMBÓZA - SOUČASNÝ POHLED NA ETIOPATOGENEZU A DIAGNOSTIKU

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

II. interní klinika FN a LF UP Olomouc

Článek podává souhrnný a stručný přehled o současných znalostech v oblasti etiopatogeneze a diagnostiky hluboké žilní trombózy (flebotrombózy). Zaměřuje se zejména na vrozené trombofilní stavy, jejichž poznání představuje rychle se rozvíjející oblast základního a klinického výzkumu. V diagnostice flebotrombózy zdůrazňuje vyjimečné postavení barevné duplexní ultrasonografie, důležitost základního hematologického a koagulačního vyšetření a skriningu trombofilních stavů. Tyto laboratorní metody, které by měly u nemocných s podezřením na flebotrombózu vždy navazovat na anamnézu a fyzikální vyšetření, umožňují přesnou anatomickou lokalizaci trombotického postižení a v mnoha případech stanovit jeho příčinu a další prognózu.

Klíčová slova: flebotrombóza, trombofilie, etiopatogeneze, diagnostika, barevná duplexní ultrasonografie, rentgenkontrastní venografie.

DEEP VEIN THROMBOSIS - CURRENT VIEW OF ETIOPATHOGENESIS AND DIAGNOSIS

The article gives summary and brief review of up-to-date knowledge of etiopathogenesis and diagnosis of deep vein thrombosis (phlebotrombosis). Attention is directed towards congenital thrombophilic states, understanding of which represents rapidly developing area of basic and clinical research. Special position in diagnosis of deep vein thrombosis is occupied by color Doppler ultrasound, by importance of basic hematologic and coagulation testing and by screening of thrombophilic states. These lab methods, which are supposed to follow up with a patient history and physical findings in patients under suspicion of deep vein thrombosis, enable to prove an accurate anatomic location of thrombotic lesion and address its cause and further prognosis in many cases.

Key words: deep vein thrombosis, thrombophilia, etiopathogenesis, diagnosis, color Doppler ultrasound, contrast venography.

Úvod

Roční incidence hluboké žilní trombózy (flebotrombózy), jedné z hlavních příčin morbidit a mortality v průmyslových zemích, stoupá s věkem od 1 případu na 100 000 jedinců v dětství po 1 případu na 100 jedinců ve stáří (Seligsohn, 2001). Celkové riziko vzniku tromboembolické nemoci v naší populaci je však menší než 0,03–0,01 %. Souvisí to s přirozenou pohybovou aktivitou člověka, která udržuje tonus svalů, žilní stěny a pohyb žilních chlopní ve funkční rovnováze.

Situace se ale zásadně mění při delším upoutání nemocného na lůžko, kdy dochází ke krevní stáze, zvýšené krevní srážlivosti a poškození žilního endotelu. Vzniká porucha komplexního vztahu mezi koagulační kaskádou a mechanismy regulujícími a omezujícími krevní srážlivost. Na jedné straně je skupina několika serinových proteáz jejichž řetězovým působením vzniká v místě poškození cévy trombin, na druhé straně stojí cirkulující antikoagulanty (antitrombin, aktivovaný protein C (APC) a plazmin).

Flebotrombóza je jednou z nejčastějších komplikací ortopedických, gynekologických a chirurgických operací. Často jde o oligosymptomatické nebo zcela asymptomatické onemocnění. Ve studii na nemocných po umělé náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu byla rutinně prováděná venografie. Nález byl pozitivní až v 29 % případů, ale klinické příznaky byly zjištěny pouze u 3 % pacientů (Green, 1999). Výsledek studie jenom zdůrazňuje význam tohoto onemocnění a potřebu objektivních zobrazovacích metod pro diagnostiku tromboembolické nemoci.

Etiologie

Již v 19. století definoval Virchow tři základní etiologické faktory flebotrombózy - poškození cévní stěny, městnání krve a „změny ve složení krve“ (hyperkoagulabilita - hyperkoagulační stav). V minulosti se většinou o těchto faktorech uvažovalo odděleně. U konkrétního pacienta se hledala jedna zřejmá a dobře definovatelná příčina tromboembolické nemoci.

U konkrétního pacienta se hledala jedna zřejmá a dobře definovatelná příčina tromboembolické nemoci.

V poslední době je stále více na žilní trombózu nahlíženo jako na multifaktoriální, komplexní onemocnění, na jehož vzniku se podílejí současně zevní i vnitřní příčiny, například vznik pooperační flebotrombózy u nositele Leidenského faktoru V. Tromboembolizmus je výsledkem mnohočetných interakcí mezi negenetickými a genetickými rizikovými faktory. Mezi negenetické rizikové faktory řadíme věk, jakékoliv tkáňové poškození, orální kontraceptiva, těhotenství, obezitu a chybění fyzické aktivity. Vrozené rizikové faktory nacházíme u čím dál větší části populace.

Dnes již víme, že mnoho trombofilních stavů je v populaci relativně častých, proto se může u jedné osoby kombinovat hned několik defektů krevní srážlivosti současně, a ty pak vedou ke vzniku trombózy bez zjevného nebo pouze při minimálním zevním stimulu. Tyto stavy byly v minulosti nazývány idiopatická flebotrombóza.

Hyperkoagulační stav - trombofilie, patologický sklon k tvorbě intravaskulárních trombů, může být vrozená (primární) nebo získaná (sekundární).

I. Vrozená (familiární, primární) trombofilie

Pro vrozené hyperkoagulační stavy, nazývané také vrozené trombofilie, jsou charakteristické opakované tromboembolické příhody, objevující se bez zjevné příčiny před 45. rokem života, tromboembolické onemocnění v rodinné anamnéze a u žen anamnesticky obvykle zjišťujeme opakované potraty a nebo předčasné porody.

V současnosti jsou mezi primární trombofilie řazeny tyto stavy: deficit antitrombinu III, deficit proteinu C a proteinu S, Leidenský faktor V, protrombinová mutace 20210, hyperhomocysteinémie, dysfibrinogemie, deficit faktoru XII, poruchy tvorby plazminu a zvýšená hladina faktoru VIII.

Familiární flebotrombóza je většinou spojená s výskytem dvou a více vrozených poruch krevní srážlivosti u jedné osoby. U vrozené trombofilie je důvodem vzniku trombózy nedosta- tečná inaktivace trombinu nebo porušená kontrola jeho tvor- by. Selhává systém přirozených protisrážlivých faktorů, udr- žujících krev v tekutém stavu. Jedním z těchto protisrážlivých činitelů je antitrombin III, inhibitor serinových proteáz, který po vazbě na heparin neutralizuje trombin (faktor II), aktivo- vaný faktor IX (IXa), aktivovaný faktor X (Xa) a aktivovaný faktor XI (XIa).

Dalším antikoagulačním faktorem je protein C, kontrolu- jící tvorbu trombinu. Vazba trombinu na trombomodulin en- doteliálních buněk v malých cévách neutralizuje jeho proko- agulační aktivitu a aktivuje protein C. Aktivovaný protein C in- aktivuje v přítomnosti proteinu S a fosfolipidů aktivní formy faktorů V a VIII (Va a VIIla), a tak brzdí tvorbu dalšího trom- binu. Protein S je kofaktorem potřebným pro aktivitu protei- nu C, ale samotný má také antikoagulační účinky: inhibuje protrombinázový komplex (f. Xa, f. Va a fosfolipid). Přibližně 60 % proteinu S v krvi je vázán na transportní bílkovinu (C4 vazbový protein – bílkovina akutní fáze), ale pouze volný pro- tein S je aktivní. Proto je stanovení aktivity proteinu S poněk- ud komplikované. Jeho aktivita výrazně kolísá se sérovou hladinou transportní bílkoviny.

I. A. Deficit antitrombinu III, proteinu C a proteinu S

Vrozená trombofilie byla poprvé popsána v polovině 60. let v rodinách s několika členy postiženými tromboembolic- kou nemocí. Šlo o deficit antitrombinu III a dysfibrinogén- mii (Egeberg, 1965). Až téměř o dvacet let později byla zjiš- těna další příčina vrozené trombofilie, deficit proteinu C a proteinu S u heterozygotů (Griffin, 1981, Comp, 1984). Dě- dičnost deficitu antitrombinu III, proteinu C a proteinu S je autozomálně dominantní. Homozygotní forma deficitu anti- trombinu III je extrémně vzácná a není slučitelná se životem. Riziko flebotrombózy u heterozygotů je vyšší než u deficitu proteinu C nebo proteinu S.

Homozygoti s deficitem proteinu C nebo S jsou velmi vzá- cní a ihned po porodu se u nich objevuje purpura fulminans ne- bo masivní žilní trombóza. U dospělých jedinců s heterozygot- ním deficitem těchto antikoagulačních bílkovin dochází na po- čátku podávání warfarinu, bez úvodní heparinizace, ke kožním nekrotázám. Důvodem je, že oba tyto proteiny jsou závislé na vitamínu K, stejně jako koagulační faktory, ale jejich biologický poločas je kratší a jejich hladina na začátku léčby proto klesá mnohem rychleji, než hladina koagulačních faktorů. Při vroze- ném nedostatku proteinu C a proteinu S u heterozygotů to po- tom vede k přechodnému hyperkoagulačnímu stavu.

I ve větších klinických sestavách nemocných s idiopatic- kou trombózou však byl deficit antitrombinu III, proteinu C a proteinu S nalezen pouze u 5–20 % postižených (Koeleman, 1997). Jak tedy vysvětlit ostatní případy?

I. B. Leidenský faktor V

Situace se podstatně změnila v roce 1993, po objevení re- zistence na aktivovaný protein C, zatím nejčastější příčiny vrozené trombofilie (Dahlbäck, 1993). Dnes již víme, že pří-

činou této poruchy je záměna dusíkaté báze adeninu za jinou dusíkatou bázi guanin, v jednom nukleotidu genu pro faktor V. Tato záměna následně vede k náhradě argininu glutami- nem v syntetizovaném proteinovém řetězci. Takovýto změně- ný protein se nazývá Leidenským faktorem V, podle místa své- ho objevení. Mutace faktoru V zpomaluje proteolytické štěpe- ní tohoto faktoru proteinem C, což vede k nadměrné tvorbě trombinu. In vitro tak vzniká fenomén rezistence na aktivova- ný protein C, který není schopen prodloužit aktivovaný parci- ální tromboplastinový čas (aPTT).

Podíl případů s vrozenou trombofilií mezi nemocnými trpícími trombofilií, po objevení Leidenského faktoru V, rá- zem stoupl. Mezi všemi pacienty postiženými flebotrombó- zou vzrostl podíl vrozených trombofilií z 10 % na asi 30 % a mezi nemocnými s klinickým podezřením na trombofilii ten- to počet stoupl ze 17 % až na 70 %.

Výskyt Leidenského faktoru V je častý u bílé rasy (5 % populace), u Asiátů a Afričanů je však extrémně vzácný. Vro- zenou trombofilii najdeme mnohem častěji mezi nemocnými, kteří již v minulosti prodělali flebotrombózu, než ve zdravé, neselektované populaci.

Přítomnost Leidenského faktoru V zvyšuje riziko žilní trombózy u heterozygotů 4–10×, u homozygotů 50–100× (Ro- sendaal, 1995). V prospektivní studii Procare, srovnávající úda- je od 85 homozygotů a 481 heterozygotů pro Leidenský faktor V, byl prokázán časnější vznik flebotrombózy u homozygotních žen ve srovnání s heterozygotními ženami, homozygotními a heterozygotními muži. Spontánní flebotrombóza a její recidiva byly častější u homozygotů. Homozygoti, zvláště ženy, měly ri- ziko flebotrombózy celkově vyšší (Procare study, 2000).

I. C. Protrombin 20210

V roce 1996 byl objevený autozomálně dominantní, vro- zený defekt protrombinu, protrombin 20210. Příčinou zvýše- ných hladin protrombinu je zde záměna guaninu za adenin v poloze 20210 genu pro protrombin (mutace protrombinu se proto někdy označuje 20210A). Tato mutace je o něco méně častá, než Leidenský faktor V a nese nižší riziko vzniku flebot- rombózy.

I. D. Hyperhomocysteinémie

Zvýšení hladiny homocysteinu, intermediálního metaboli- tu při přeměně methioninu, je spojené s rizikem žilní i tepen- né trombózy. Hyperhomocysteinémie je v populaci relativně běžné onemocnění, vyvolané homocysteinurií, buď v důsled- ku vrozeného deficitu enzymu cystathionin β-reduktázy nebo získané poruchy (dietní deficit vitamínu B6 a B12, chronic- ké ledvinné selhání, perniciozní anémie, hypotyreóza), takže tuto metabolickou chorobu lze řadit mezi vrozené i získané trombofilie. Hyperhomocysteinémie je definována jako zvý- šení hladiny homocysteinu nalačno nad 15 μmol/l.

Během autooxidace homocysteinu v plazmě vznikají reak- tivní kyslíkové radikály, které jsou odpovědné za peroxidaci cirkulujících lipoproteinů a lipidů v buněčných membránách. Předpokládá se, že zvýšené sérové hladiny této aminokyseli- ny vedou takovýmto mechanismem k endoteliální dysfunkci a poruše aktivace proteinu C cestou trombin-trombomodulin.

Kromě toho oxidace lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) aktivuje trombocyty. Oxidační stres tak může být mechanismem spouštějícím vznik trombu.

Hyperhomocysteinémie představuje pro svého nositele poměrně malé riziko tromboembolické nemoci. Z populačního hlediska je však důležitá, protože je často tím dalším, druhým faktorem, který se s jinou, frekventnější trombofilií spolupodílí na vzniku tromboembolické nemoci. Relativní riziko flebotrombózy je u nemocných s hyperhomocysteinémií a další primární trombofilií, ve srovnání se zdravou populací, asi 10–50× vyšší, což zřejmě svědčí o synergickém působení (De Stefano, 2000).

Snížená aktivita antitrombinu III je provázená nedostatečnou neutralizací trombinu. Porušená či chybějící aktivita proteinu C nebo proteinu S vede k nadměrné tvorbě trombinu.

I. E. Dysfibrinogenémie

Většina mutací genu pro fibrinogen zůstává němých. Některé jsou ale příčinou krvácivých stavů, zatímco jiné predisponují svého nositele k tromboembolické nemoci. Ke zvýšenému riziku trombózy vede abnormální vazba trombinu a rezistence k rozpouštění trombu plazminem. Byly sice popsány rodiny s vrozenou trombofilií, jejíž příčinou byla dysfibrinogenémie, tyto případy jsou ale vzácné.

I. F. Faktor VIII

Mezi trombofilní stavy, kde dědičnost zatím není zcela jasná, patří zvýšená hladina faktoru VIII. Hladiny faktoru VIII, vyšší než 150 % normálu, asi pětinasobně zvyšují riziko flebotrombózy.

Tato porucha krevní srážlivosti se váže se všemi krevními skupinami, kromě skupiny 0. Samotná přítomnost krevních skupin A, B, a AB, zvyšuje v běžné populaci riziko flebotrombózy 2× a mezi ženami užívajícími antikoncepční pilulky asi 4×. Mechanismus vzniku tromboembolické nemoci při zvýšených hladinách faktoru VIII zůstává nejasný.

Na vzniku žilní trombózy se snad také podílí zvýšená hladina faktoru IX (plazmatická hladina faktoru IX nad 120 %) a polymorfismus genu pro faktor XIII. Molekulární podstata těchto poruch a jejich eventuální klinický význam však zatím nebyly stanoveny.

II. Získaná (sekundární) trombofilie

Sekundární trombofilie představují heterogenní skupinu poruch, od dobře známých klinických stavů predisponujících k tromboembolismu (operace, těhotenství), až po antifosfolipidový syndrom a nádorová onemocnění. Přestože existuje mnoho významných, získaných, rizikových faktorů žilní trombózy, jenom několik z nich lze označit za pravé trombofilní stavy, jak bylo pojednáno výše.

Skutečnou získanou trombofilií představuje antifosfolipidový syndrom. Tato nozologická jednotka je definována přítomností heterogenní skupiny autoprotilátok namířených proti různým proteinům, navázaných na negativně nabitě fosfolipidy (fosfolipido-proteinové komplexy, například β 2-glykoprotein I, protrombin, annexin V, atd.) – mluvíme o antifosfolipidových protilátkách (lupusové antikoagulans nebo antikardiolipidové

protilátky), původně popsanych u systémového lupus erythematoses. Přítomnost antifosfolipidových protilátek je spojená s určitými klinickými projevy – rekurentní tepenné nebo žilní trombózy, trombocytopenie, livedo retikularis, neurologické projevy nebo opakované potraty. Při výskytu jedné z těchto komplikací u nemocného s laboratorně prokázanými antifosfolipidovými protilátkami v séru mluvíme o antifosfolipidovém syndromu, popsaném Hughesem v r. 1983.

Tento syndrom může být primární nebo sekundární u systémového lupus erythematoses, u jiných autoimunitních onemocněních (revmatoidní artritida), při užívání některých léků (antibiotika, hydralazin, procainamid), u lymfomů a u infekčních onemocnění (HIV, syphilis, hepatitida typu C). Patogeneza trombofilie v tomto případě zahrnuje sníženou produkci prostacyklinu endotelem nebo poruchu aktivace proteinu C.

Vzácnou variantou antifosfolipidového syndromu, popsanou nedávno v literatuře, je tzv. katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS – Catastrophic antiphospholipid syndrome), který provází multiorgánová selhání (renální selhání, ARDS). Mezi vyvolávající faktory patří operace, léky, vysazení antikoagulační léčby a zejména infekce (Triplett, 2000).

Sekundární trombofilie vznikají nejčastěji jako komplikace různých chorob, které jsou shodné s rizikovými faktory trombózy. K rizikovým faktorům žilní trombózy počítáme: operace, traumata, maligní procesy, myeloproliferativní onemocnění, kolagenózy, imobilitu, septické stavy, městnavé srdeční selhání, nefrotický syndrom, těhotenství, perorální kontraceptiva, heparinovou trombocytopenii, paroxysmální noční hemoglobinurii, Behcetovu nemoc, polycytemii vera a esenciální trombocytopenii.

Spojení mezi malignitou a trombózou si poprvé povšiml Trousseau v 19. století. Flebotrombóza nejčastěji vzniká u adenokarcinomů, ale byla popsána také u jiných typů nádorů. Pravděpodobnost pozdějšího zjištění nádoru je u nemocných s idiopatickou flebotrombózou asi 7–8 %. Při rekurentní flebotrombóze je tato pravděpodobnost až 17 % (Barger, 2000). Pro zjištění malignity u těchto nemocných je nejpřínosnější podrobná anamnéza, fyzikální vyšetření, základní laboratorní vyšetření a snímek hrudníku (Cornuz, 1996).

Klinické projevy flebotrombózy

Heterozygoti pro deficit proteinu C, proteinu S, antitrombinu III a heterozygoti i homozygoti pro Leidenský faktor V trpí hlubokou žilní trombózou dolních končetin a plicní embolizací. Méně častými klinickými projevy jsou trombotizace povrchových žil (tromboflebitidy) tromby v nezvyklých lokalizacích – mozkové, viscerální, retinální a axilární žíly. Ve více než 50 % případů je trombóza vyprovokována operací, imobilizací, těhotenstvím, vyšším věkem, užíváním antikoncepčních pilulek nebo substituční hormonální terapií.

U velké části nemocných, postižených vrozenou trombofilií, se první tromboembolická příhoda manifestuje většinou před 45. rokem života. Daleko dříve se ale většinou projeví u pacientů s více než jednou vrozenou poruchou krevní srážlivosti a homozygotů pro Leidenský faktor V. Největší riziko, 0,87–1,6 % ročně, mají heterozygoti pro deficit antitrom-

binu III. Nejmenší riziko (0,25–0,45 %) bylo zjištěno u heterozygotů pro Leidský faktor V.

Všichni nemocní, kteří již jednou prodělali tromboembolickou příhodu, ať už jde o osoby s vrozenou či získanou trombofilií nebo bez ní, jsou mnoho let po jejím odeznění náchylní k rekurenci. Rekurence je fatální pro 5 % postižených a asi u jedné třetiny vzniká posttrombotický syndrom – sekundární chronická žilní insuficience. Příčinou posttrombotického syndromu je poškození nebo chybění chlopenního aparátu postižených žil za vzniku refluxu. Reflux může být izolovaný (18 %), ale většinou se kombinuje s částečnou, reziduální obstrukcí žilního lumen (65 %). Pouze obstrukce se podílí na vzniku žilní nedostatečnosti minimálně (15 %). Častěji jsou postiženy distální žilní segmenty pod kolenem, navzdory tomu, že rekanalizace postupuje většinou distálně-proximálním směrem, tedy z předkolení směrem na stehno (Johnson, 1996, Janssen, 1998). O vzniku žilní nedostatečnosti významnou měrou rozhoduje také rychlost rekanalizace. U nemocných, u kterých se trombus zcela rozpustil během jednoho měsíce, byla zjištěna signifikantně lepší funkce lýtkové, svalové funkce, než u pacientů s neúplnou rekanalizací (Janssen, 1998).

Trombóza se mnohem častěji opakuje u mužů, starších osob, u nemocných s poruchou hybnosti, u onkologických pacientů, u nemocných s idiopatickou, nevyprovokovanou flebotrombózou a u pacientů, kteří již jednu tromboembolickou příhodu prodělali. Zvýšené riziko rekurence je při zvýšených hladinách faktoru VIII a homocysteinu.

U vrozených trombofilních stavů se rekurentní flebotrombóza nejčastěji vyskytuje u nemocných s deficitem antitrombinu III, proteinu C a proteinu S, u pacientů s několika vrozenými defekty krevní srážlivosti a u homozygotů pro Leidský faktor V.

Mezi získanými trombofiliemi je opakovaná flebotrombóza častá u polycytemia vera a esenciální trombocytémie. Tromby se objevují v povrchových i hlubokých žilách. Tromboembolická příhoda postihuje 25–30 % těchto pacientů a je příčinou až jedné třetiny úmrtí. Trombóza se často objevuje v atypických lokalizacích (nepostihuje dolní končetiny) – mezenterické žíly, portální žíla, hepatální žíly. Častou komplikací je plicní hypertenze, která může být následkem embolizace trombózy do plicního řečiště nebo zvýšeného objemu krve protékajícího pravostrannými srdečními oddíly. Poruchy mikrocirkulace jsou příčinou vzniku erytromelalgie, Raynaudova fenoménu, ischemie prstů, akrocyanózy, syndromu modrého palce na noze, livedo retikularis, kožních ulcerací nebo nekrotické purpury (Hachulla, 2000).

Příčina flebotrombózy horních končetin je nejčastěji iatrogenní – katetrizace centrálních žil. Méně často je onemocnění vyvoláno malignitou nebo různými trombofilními stavy (Massoure, 2000).

Velké riziko pro nemocné s trombofilií představuje těhotenství, kdy trombóza nejčastěji vzniká v ileofemorálních žilách a v žilách levé dolní končetiny. Podle výsledků retrospektivních studií se zjistilo, že trombóza se během těhotenství objevuje u více než 60 % žen s deficitem antitrombinu III, u více než 20 % žen s deficitem proteinu C nebo proteinu S (Girling, 1998). Vrozená trombofilie představuje také zvýšené ri-

ziko potratu. Podezření na vrozenou trombofilii musíme mít u všech žen s flebotrombózou v rodinné nebo osobní anamnéze, dále u žen, které měly tři a více mrtvých plodů, prodělaly odtržení placenty, potraty, u žen s retardací růstu plodu nebo s preeklampií.

Perorální kontraceptiva riziko trombózy u žen s vrozenou trombofilií dále zvyšují. U zdravých žen užívajících perorální kontraceptiva bylo zjištěno 4násobné zvýšení tohoto nebezpečí. Absolutní riziko je však stále velmi malé. Ve zdravé populaci se zvyšuje z méně než 1 případu flebotrombózy na 10 000 osob ročně na 3–4 případy na 10 000 osob ročně, po dobu užívání antikoncepce.

Ženy heterozygotní pro Leidský faktor V však mají během užívání perorálních kontraceptiv riziko žilní trombózy až 35násobné (Vandenbroucke, 1994). Nebezpečí je přibližně stejně vysoké u žen s deficitem antitrombinu III, proteinu C a S. Nositelky Leidského faktoru V, užívající perorální kontraceptiva 3. generace, mají dvounásobně vyšší riziko vzniku flebotrombózy ve srovnání se stejně postiženými ženami užívajícími kontraceptiva 2. generace. Příčinou je zřejmě prohloubení rezistence na aktivovaný protein C (Rosing, 1999). Riziko je nejvyšší během prvního roku, potom klesá, ale přetrvává po celou dobu užívání antikoncepce. Proto by ženy postižené trombofilií, zvláště prodělali-li již flebotrombózu, neměly užívat žádné antikoncepční pilulky. Vyhledávání trombofilie ve zdravé ženské populaci se ale nedoporučuje, protože bychom takto odepřeli antikoncepci 5–10 % žen, zatímco bychom zabránili jenom několika fatálním tromboembolickým příhodám. Skrining je však nutný u všech žen s tromboembolickou nemocí v rodinné a nebo osobní anamnéze.

Hormonální substituční léčba u zdravých žen zvyšuje riziko žilní trombózy pouze během prvního roku léčby. U žen s deficitem antitrombinu III, proteinu C a S, u žen s rezistencí na aktivovaný protein C nebo se zvýšenou hladinou faktoru IX však hormonální substituce zvyšuje riziko flebotrombózy trvale po celou dobu léčby. Tady se také vyhledávání trombofilie doporučuje pouze u žen po prodělané flebotrombóze nebo s pozitivní rodinnou anamnézou.

Diagnostika

Diagnóza hluboké žilní trombózy pouze na základě klinických známek je značně nespolehlivá. Při klinickém vyšetření lze velmi lehce toto onemocnění přehlédnout nebo zaměnit za jinou nozologickou jednotku. Mezi nemocí, které svými subjektivními potížemi a klinickými příznaky nejčastěji připomínají flebotrombózu, patří – chronická žilní nedostatečnost (primární i sekundární), zánět povrchných žil (tromboflebitida), diabetická noha s flegmónou, erysipel, kloubní výpotek při revmatoidní artritidě a dekompenzované gonartróze, lymfedém, hemartros, poranění lýtky s tvorbou hematomu, Bakerova cysta při gonartróze.

Souvisí to také s výsledky studií srovnávajícími výskyt klinických známek žilní insuficience na končetinách postižených flebotrombózou a na končetinách, kde byla prokázána pouze žilní insuficience. Na končetinách bez flebotrombózy byl výskyt symptomů chronické žilní nedostatečnosti stejný (7–13 %) jako na končetinách s flebotrombózou (8–20 %)

(Philbrick, 1988). Závěr studie poukazuje na to, že klinické známky chronické žilní nedostatečnosti (otok a bolestivost končetiny) se překrývají se známkami akutní flebotrombózy a jsou tedy nespecifické.

V další studii, zahrnující 261 oteklých dolních končetin vyšetřených barevnou duplexní sonografií, byla zjištěna velmi nízká senzitivita klinických známek flebotrombózy, pouhých 11 % (Tong, 1995). Obecně senzitivita klinického vyšetření, bez použití laboratorních vyšetření, zřejmě nepřekračuje 25–30 %. Hluboká žilní trombóza tedy ve většině případů probíhá asymptomaticky nebo pod obrazem jiného onemocnění. Proto jsou při podezření na flebotrombózu vždy nutné pomocné, objektivní, vyšetřovací metody, kterými musíme diagnózu potvrdit.

Kontrastní venografie, stále ještě deklarovaná jako zlatý diagnostický standard, je v posledních deseti letech nahrazována barevnou duplexní sonografií. Již od 80. let je v diagnostice flebotrombózy rutinně používána ultrasonografie. Zpočátku jenom jako klasická kompresní metoda (tzv. kompresní ultrasonografie), kdy je v dvourozměrném obraze vyšetřována stlačitelnost žíly, později jako barevná duplexní ultrasonografie, kombinující v sobě dvourozměrný ultrazvukový obraz cévy s dopplerovským signálem protékající krve.

Čtené studie prokázaly, že duplexní sonografie je v diagnostice flebotrombózy stejně validní jako rentgenkontrastní flebografie. V rukou zkušeného lékaře jde o velmi rychlou metodu, trvající 10 až 20 minut, kterou lze provádět i během terapeutických výkonů – trombolýzy či trombektomie a v perioperačním období. Není zde nebezpečí ionizujícího záření, flebitidy a nefropatie vyvolané kontrastní látkou, anafylaxe a konečně, lze vyšetřovat i těhotné ženy, nemocné s alergií na kontrastní látku a pacienty s tyreotoxikózou. Navíc lze ultrazvukové vyšetření libovolně opakovat a není nutný intravenózní přístup.

Na rozdíl od pletyzmografie a rentgenové flebografie, postrádá ultrazvukové vyšetření přesná kritéria pro interpretaci akustického signálu. Spolehlivost vyšetření proto do značné míry závisí na zkušenosti a znalostech vyšetřujícího. Nebyla zde zatím vypracována kritéria pro kvantitativní hodnocení rozsahu trombotického postižení, jak je tomu u rentgenové venografie. Kromě toho může být ultrazvukové vyšetření omezeno větším otokem končetiny, obezitou, širokou variabilitou žilního systému, nesprávným nastavením přístroje či volbou sondy. Přesto lze barevnou duplexní sonografii považovat v současnosti za dostatečně přesnou a citlivou vyšetřovací metodu první volby. Hlavní slabinou barevné duplexní ultrasonografie je zobrazení bérceových žil. Zlepšení senzitivity lze dosáhnout použitím ultrazvukové kontrastní látky.

U nemocných postižených tromboembolickou nemocí nemáme také zapomenout na základní hematologické a koagulační vyšetření. Krevní obraz a diferenciální rozpočet mohou odhalit myeloproliferativní onemocnění (např. polycytemie) nebo trombocytózu. Prodloužení parciálního tromboplastinového času, které není vyvolané podáním heparinu ukazuje na lupusové antikoagulans.

Pokud tato základní vyšetření neobjasní příčinu flebotrombózy, je nutné odebrat podrobnou osobní a rodinnou anamnézu a ještě jednou do detailu rozebrat okolnosti vedoucí ke

vzniku trombózy. Pokud nezjistíme žádnou vyvolávající příčinu flebotrombózy ani žádné klinické indikátory hyperkoagulačního stavu (pozitivní rodinná anamnéza stran flebotrombózy, opakované trombózy, flebotrombóza ve věku pod 50 let, trombóza v neobvyklé lokalizaci, atd.), je nutné zahájit základní trombofilní skrining – vyšetření APC rezistence (koagulační vyšetření, molekulární vyšetření Leidenského fakto-

ru V), vyšetření lupusového antikoagulans a antikardiolipinových protilátek (ELISA), hladina homocysteinu nalačno, hladina faktoru VIII a vyšetření mutace protrombinu 20210A. Aplikace heparinu interferuje s koagulačním vyšetřením APC rezistence, s průkazem lupusového antikoagulans a s hladinami faktoru VIII.

Literatura

1. Comparison of thrombotic risk between 85 homozygotes and 481 heterozygotes carriers of the factor V Leiden mutation: retrospective analysis from the Procare study. *Blood coagulation and fibrinolysis*, 2000, 11, 511–518.
2. Barger, A., P., Hurley, R.: Evaluation of the hypercoagulable state. *Post Med*, 2000, 108, 59–66.
3. Comp, P., C., Esmon, C., T.: Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *A Engl J Med*, 1984, 311, 1525–1528.
4. Cornuz, J., Pearson, S., D., Creager, M., A., et al.: Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Int Med*, 1996, 125, 785–793.
5. De Stefano, V., Casorelli, I., Rossi, E., Zapacosta, B., Leone, G.: Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism. *Sem thromb hemost*, 2000, 26, 305–311.
6. Dahlback, B., Carlsson, M., Svensson, P., J.: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90, 1004–1008.
7. Egeberg, O.: Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*, 1965, 13, 516–530.
8. Griffin, J., H., Evatt, B., Zimmerman, T., S.: Kleiss, A., J., Wideman, C.: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*, 1981, 68, 1370–1373.
9. Hachulla, E., et al.: What vascular events suggest a myeloproliferative disorder? *J Mal Vasc*, 2000, 25, 382–387.
10. Janssen, M., C., et al.: Deep venous thrombosis: a prospective 3-month follow-up using duplex scanning and strain-gauge pletysmography. *Clin Sci*, 1998, 94, 651–656.
11. Johnson, B., F., et al.: The site of residual abnormalities in the leg veins in long-term follow-up after deep vein thrombosis and their relationship to the development of the postthrombotic syndrome. *Int Angiol*, 1996, 15, 14–19.
12. Massoure, P., L., et al.: Upper extremity deep venous thrombosis. 40 hospitalized patients. *J Mal Vasc*, 2000, 25, 250–255.
13. Philbrick, J., T., et al.: Calf deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*, 1988, 148, 2131.
14. Rosendaal, F., R., Koster, T., Vandenbroucke, J., P., Reitsma, P., H.: High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*, 1995, 85, 1504–1508.
15. Rosing, J., Middeldrop, S., Curvers, J., et al.: Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet*, 1999, 354, 2036–2040.
16. Selingsohn, U., Lubetsky, A.: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2001, 344, 1222–1231.
17. Tong, Y., Royle, J.: Duplex ultrasound assessment of the venous status of the swollen leg. *Aust A Z J Surg*, 1995, 65, 784–786.
18. Triplett, D., A., Asherson, R., A.: Pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Am J Hem*, 2000, 65, 154–159.
19. Vandenbroucke, J., P., Koster, T., Briet, E., Reitsma, P., H., Bertina, R., M., Rosendaal, F., R.: Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*, 1994, 344, 1453–1457.