

Kdy vyšetřit trombofilní stav a interpretovat výsledky?

MUDr. Miloslava Matýšková, CSc., MUDr. Marie Šlechtová, prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie FN Brno

Patogeneze trombózy je multifaktoriální. V posledních letech byla vedle obecných rizikových faktorů popsána řada vrozených a dalších získaných faktorů, které riziko trombózy zvyšují. Vyšetřování faktorů, které zvyšují riziko trombózy, by mělo být cílené pouze na případy, kdy znalost defektu může ovlivnit postup léčby či profylaxe u daného jedince. Stanovovány by navíc měly být pouze faktory, u kterých je jednoznačně prokázána souvislost s klinikou. Při interpretaci nálezů je nutné zohlednit rodinnou a osobní anamnézu vyšetřeného.

Klíčová slova: trombofilie, žilní trombóza, laboratorní vyšetření.

Indication for examination of risk factors for venous thrombosis

Pathogenesis of thrombosis is based on multiple factors. In past years many interacting factors were described, both inherited and environmental. Surveying these should be indicated only in cases where knowledge of the defect can influence patient's treatment or prophylaxis. We should examine only factors in which there is a proven relation to clinical picture. We should always take family and personal history into account while interpreting the results.

Key words: thrombophilia, venous thrombosis, laboratory examination.

Interní Med. 2009; 11 (7 a 8): 355–357

Úvod

Trombofilie je definována jako defekt hemostázy, který je s největší pravděpodobností příčinou zvýšeného sklonu k trombóze (1). Defekt může být vrozený nebo získaný. Definice však nepostihuje celý problém sklonu ke zvýšenému srážení. Známe rodiny s těžkými trombotickými projevy bez nálezu známého defektu a naopak je řada osob, které mají tzv. „trombofilní defekt“, ale nikdy trombózu neměli. Definovatelná etiologie se nalézá u více než 75 % jedinců s především žilní trombózou (ŽT) hlubokých žil (HŽT), z toho asi u 30–50 % bývá vrozený defekt.

Tromboembolická nemoc (TEN) je vždy komplexní multifaktoriální geneze, nikdy není vyvolána pouze jedním faktorem, tj. ani vrozeným defektem. Někdy se o trombofilii mluví, pouze pokud dojde ke klinické manifestaci TEN a jako hyperkoagulační stav je označován laboratorní nález trombofilního defektu. Zdá se, že je vhodnější používat klinickou definici trombofilie

(tabulka 1), která nám současně i indikuje osoby, u nichž je vhodné vyšetření.

Rizikové faktory trombózy

Trombóza jako symptom je závažnou komplikací mnoha vrozených a získaných stavů. Je známá celá řada faktorů, které se u jedinců s trombózou vyskytují častěji, a proto je nazýváme rizikové. Při identifikaci rizik trombóz se stále můžeme řídit Virchowovou triádou: změny cévní stěny, krevního toku a chemických látek v krvi přítomných. Mezi tzv. obecné rizikové faktory trombózy patří vedle věku nad 45 let (v rozmezí 40–50 let), obezity, operace, úrazu či imobilizace i cestování, těhotenství, šestinedělí, hormonální kontracepce (HAK) i substituce (HRT) (2). Každý tento faktor zvyšuje riziko o 4–18 % (3). Je také celá řada chorobných stavů, které jsou častěji doprovázeny trombózou (tabulka 2). Jedinci s krevní skupinou A, B či AB (ne-0) mají 2x vyšší riziko HŽT oproti osobám s krevní skupinou 0

(4, 5). Tento vliv je pozorován i u arteriálních trombóz.

Z vrozených defektů je v současnosti za prokázané rizikové faktory pro ŽT považován vedle vzácné dysfibrinogenémie defekt antitrombinu, proteinu C či S (PC, PS), mutace FV Leiden (FVL) a PT G20210A (2). Přestože asociace těchto defektů s ŽT je jasně prokázána, setkáváme se u jednotlivých defektů s velkou heterogenitou projevů. Mezi rizikové faktory smíšené (tj. kombinace vrozené dispozice a získaných faktorů) řadíme zvýšené hladiny koagulačních faktorů, především FVIII, fibrinogenu a hyperhomocysteinémii. Ze získaných rizikových faktorů je nejčastější přítomnost antifosfolipidových protilátek.

V evropské populaci je nejčastějším trombofilním defektem Leidenská mutace faktoru V (FVL), v naší zdravé populaci je prevalence cca 7 % (6). Klinicky se projevuje většinou distální ŽT (hlavně hlubokou). Riziko trombózy je u heterozygotů zvýšené cca 5–10x, u homozygotů

Tabulka 1. Klinická definice trombofilie je...

Trombóza v mladším věku
■ Žilní před 40./45. rokem věku
■ Arteriální před 35. rokem věku
Trombózy arteriální i žilní
Opakované trombózy
Atypická lokalizace
Pozitivní rodinná anamnéza
Opakované ztráty plodu, komplikace těhotenství

Tabulka 2. Klinické stavy častěji doprovázené trombózou

Autoimunní choroby – SLE, ulcerózní kolitida
Endokrinní choroby – Cushingův sy, diabetes mellitus
Hematologické stavy – především myeloproliferativní syndrom
Abnormality koagulace a fibrinolýzy
Abnormality cévní stěny a reologie
Neurologické choroby – především doprovázené poruchami hybnosti
Léčebné intervence – peritoneovenózní shunt, některé umělé povrchy, estrogeny, antikoagulační léčba
Jaterní postižení

potom 50–100x. Současně je však nižší riziko embolie plicní (PE). V graviditě a šestinedělí obecně riziko TEN významně stoupá (7). U nositelů FVL je popsáno i zvýšené riziko potratů v II. trimestru gravidity (8) a patologií v graviditě. Stran zvýšeného rizika recidivy trombózy u heterozygotních jedinců se stále vedou debaty, většinou přítomnost FVL není považována za důvod pro delší podávání antikoagulační léčby (9). Druhým nejčastějším defektem u nás je variantní protrombin PT G20210A. Klinicky se opět projevuje hlavně ŽT, zvyšuje i riziko PE a komplikací v graviditě. Jedinci s defektem antitrombinu jsou většinou heterozygoti s aktivitou 40 % až 50 %. Klinická manifestace poruchy závisí na typu defektu, nejtěžší postižení bývá u typu I (snížení aktivity i antigenu). Porucha je primárně sdružena s ŽT, zvyšuje i riziko PE. Jsou známy i trombózy v atypických oblastech. U žen se defekt často manifestuje v těhotenství a šestinedělí. Při trombotických příhodách je nutné stanovení zopakovat mimo akutní stav (10, 11). Nedostatek proteinu C nebo S se klinicky může projevit již v dětství, setkáváme se s ŽT hlavně dolních končetin, ale mohou se objevit i trombózy v netypických místech (horní končetiny), včetně žil povrchových, jsou popsány i tepenné trombózy. U homozygotních jedinců se v raném dětství může manifestovat jako „purpura fulminans“, která končí často smrtelně. U dospělých se mohou objevit kožní nekrózy po kumarinech. Zvýšené riziko trombózy představují i zvýšená hladina koagulačních faktorů VIII, IX, X, XI. FVIII zvyšuje i riziko recidivy TEN po první trombotické příhodě (12).

Za nejzávažnější rizikové faktory trombózy jsou považovány defekty v homozygotní formě (např. FVL), dále potom kombinace defektů. Ale např. i u závažné kombinace, jako je nedostatek antitrombinu a FVL, závisí riziko trombózy na typu defektu a projevy jsou v rodinách různé (13). Podobně přítomnost vrozené či smíšené trombofilie a získaného faktoru může riziko trombózy neúměrně navýšit, např. v těhotenství (včetně šestinedělí) či při užívání HAK (HAK je nejčastější rizikový faktor TEN u žen ve fertilním věku (14, 15).

Je významný nárůst prací, které popisují nálezy nejružnějších vrozených polymorfizmů, které by mohly být zařazeny mezi rizikové. Dosud ale není prokázán jejich jednoznačný význam a většinou se nedoporučuje je běžně vyšetřovat.

Indikace vyšetření trombofilie

Problematické vyšetřování vrozených trombofilních dispozic je v literatuře věnována řada

publikací, část z nich se přiklání k indikaci vyšetření při splnění klinických kritérií (většinou minimálně dvě), zčásti je vyšetření velmi zpochybňováno (16).

Vyšetření vrozené trombofilie je indikované v případech, že nositel bude z vyšetření profitovat, tj. pokud bude mladší 40–45 let, bude možná lepší prevence v zátěžových situacích (včetně těhotenství), případně zvažování indikace HAK či HRT. Ve vyšším věku se profylaxe už běžně podává. Tj. pátrání po defektu je vhodné u osoby do cca 45 let (většinou udávané rozmezí 40–50), hlavně pokud se jedná o tzv. idiopatickou trombózu nebo o recidivující stavy, pokud jde o arteriální i ŽT bez známé jiné choroby v anamnéze, nebo u ženy s opakovanými potraty, zejména s pozitivní rodinnou anamnézou (RA) (17). Před nasazením HAK či v graviditě je detekce FVL indikována pouze v případech pozitivní osobní či RA (14). Vyšetření není indikováno u bezpříznakových členů rodin vyššího věku. Screening trombofilie není zdůvodnitelný u zdravých jedinců do 15 let (18), je ale vhodný v rizikových situacích. V rodině by prováděné vyšetření mělo být vždy cílené, není indikováno vyšetření celého spektra trombofilních faktorů.

Jako zbytečné se ukazuje vyšetření vrozených rizikových faktorů u trombóz, které vznikly při nádorovém onemocnění, autoimunitních onemocněních apod. nebo ve vysokém věku.

Při stratifikaci rizika TEN mají obecné rizikové faktory minimálně stejnou váhu jako vrozené. Proto musíme vždy zhodnotit rizikovost situace (operace, úrazy, imobilizace, těhotenství, dlouhé lety nad 8 hodin). Profylaxe se bude na prvním místě řídit anamnézou a stavem, pro který je indikována. Už sama pozitivní RA by měla vždy kliniky varovat a těmto osobám by měla být věnována v případě nutnosti tromboprofylaxe vyšší pozornost. Pokud bychom se měli řídit pouze nalezeným laboratorním defektem, můžeme přehlédnout těch až 70 % nemocných, u kterých se dosud žádný defekt neprokázal.

Defekt neovlivní postup při léčbě akutní TEN a nemá význam pro určení délky trvání antikoagulace. Délka se vždy bude řídit tíží příhody a dalšími chorobami či přidatnými riziky (jiný je postup při trombóze po operaci a jiný u tzv. „idiopatické“). Primárně trvání antikoagulační léčby vždy závisí na riziku recidivy a riziku krvácivých projevů. Delší profylaxe se doporučuje pouze, pokud první příhoda byla život ohrožující či idiopatická (bez ohledu na případný vrozený defekt) nebo je přítomen vysoce rizikový vrozený defekt. Po jedné trombotické příhodě, byť u osoby s vrozeným rizikovým faktorem,

většinou není indikována doživotní antikoagulační léčba. A už vůbec není důvod pro nasazení této léčby u osob bez TEN s vrozeným rizikovým faktorem.

Při zvažování indikace vyšetření bychom měli dle typu trombózy rozlišovat, které faktory vyšetřit, tj. nedělat celé spektrum rizikových faktorů pro ŽT u jedinců po infarktu myokardu (MI). Italská skupina testovala 9 protrombotických polymorfizmů u 1210 osob po prvním MI ve věku < 45 let a nenalezla asociaci s žádným testovaným faktorem (včetně G-455A β-fibrinogenu, PAI 4G/5G, MTHFR C677T) (19). Práce z poslední doby ukazují na vhodnost identifikace mutace JAK2 (Janus kinase 2) V617F v případě výskytu trombóz v oblasti splachnicku či mozku. Tato mutace nás může upozornit na časně stadium chronické myeloproliferativní nemoci (20).

V neposlední řadě si musíme být vědomi limitací vyšetření a znát řádnou interpretaci výsledků. S výjimkou molekulárních vyšetření jsou testy ovlivněny akutním stavem (např. pokles antitrombinu, zvýšení FVIII), warfarinizací (K-dependentní faktory), těhotenstvím (významný pokles proteinu S).

Závěr

Incidence trombózy u nositelů vrozených defektů je velmi variabilní. Řada nikdy trombózu neměla a mít nebude a naopak někteří mají těžké trombotické příhody již v mladém věku. Potvrzuje to multifaktoriální patogenezi trombózy a vzájemného ovlivňování rizikových faktorů (interakce genové, prostředí, ovlivnění věkem). Vyšetření na trombofilní faktory by mělo být prováděno u mladších jedinců, kteří splňují minimálně dvě kritéria klinické trombofilie. Navíc sama anamnéza trombotických příhod je indikací k důslednější prevenci v zátěžových situacích. Nikdy bychom neměli provádět vyšetření pro vyšetření, kdy závěrem je pouze sdělení, že polymorfismus/mutace je či není přítomna a není jasný význam daného stanovení. Pacientům je nezbytné poskytnout řádnou informaci o vyšetření, o rizicích, o možné prevenci/profylaxi. I u bezpříznakových „pacientů“ (jedná se o zdravé jedince) bychom si na vysvětlení vždy měli najít čas a neměli bychom je bezpředmětně vystrašit.

Literatura

1. Walker ID, Greaves M, Preston FE on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force British Committee for Standards in Hematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512–528.
2. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610–619.
3. Greaves M, Baglin T. Laboratory testing for heritable throm-

bophilia: impact on clinical management of thrombotic disease. *Br J Haematol* 2000; 109: 699–703.

4. Jick H, Slone D, Westerholm B, et al. Venous thromboembolic disease and ABO blood group type. A cooperative study. *Lancet* 1969; 1: 539–542.

5. Matýšková M, Zavřelová J, Pejchalová A, et al. Krevní skupiny ABO a faktor V Leiden. *Čas lék čes* 2002; 141 (5): 146–151.

6. Matýšková M, Paseka J, Vorlová Z, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in healthy women. In: Scharrer I, Schramm W. 29. Hämostophilie – Symposium Hamburg 1998, Springer 1999: 309–311.

7. Dulíček P, Malý J, Kalousek I, et al. Výskyt venózního tromboembolizmu u žen s Leidenskou mutací v souvislosti s graviditou a šestineděním. *Čes Gynekol* 2005; 70 (2): 133–138.

8. Kist WJ, Janssen NG, Kalk JJ, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome – A confound problem! *Thromb Haemost* 2008; 88: 77–85.

9. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW: Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729–736.

10. Rossi E, Za T, Ciminello A, et al. The risk of symptomatic pulmonary embolism due to proximal deep venous thrombosis differs in patients with different types of inherited throm-

bophilia. *Thromb Haemost* 2008; 15 (6): 1030–1034.

11. Van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environmental interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999; 94 (8): 2590–2594.

12. Legnani C, Cosmi B, Cini M, et al: High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2004; 124: 504–510.

13. Matýšková M, Šlechtová M, Zavřelová J, Penka M. Combined FV Leiden and antithrombin deficiency in women. *Thrombosis Res* 2009; 123 (Suppl 2): S155, Abstract P55.

14. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009; 15 (3): 478–482.

15. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 282–289.

16. Dalen, JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* 2008; 121: 458.

17. Tormene D, et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood* 2002; 100 (7): 2403–2405.

18. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002; 87: 1095–1108.

19. Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group: No evidence of association between prothrombotic gene polymorphisms and the development of acute myocardial infarction at a young age. *Circulation* 2003; 107: 1117–1122.

20. Tondeur S, Boutruche S, Biron-Andréani C, Schved J-F. Prevalence of the Jak2 V617F mutation associated with splanchnic vein thrombosis. A 10-year retrospective study. *Thromb Haemost* 2009; 101: 787–789.

MUDr. Miloslava Matýšková, CSc.

Oddělení klinické hematologie FN

Jihlavská 20, 625 00 Brno

mmatys@fnbrno.cz
