Vyšetřování vrozených trombofilních stavů: kdy, koho, na co, anebo vůbec?

Petr Dulíček, Eva Ivanová, Zuzana Fiedlerová

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Venózní tromboembolizmus je multifaktoriální onemocnění. Jednou z příčin mohou být i vrozené trombofilní stavy, o kterých víme více než 50 let. Přes robustní vyšetřování na přelomu milénia se indikační kritéria významně zredukovala. To souvisí se stoupajícím množstvím informací o odpovědi na zásadní otázku, zda-li má testování klinické konsekvence, čili dojde-li ke změně v managementu péče o pacienta. V článku přinášíme současná moderní doporučení nejen ve světě, ale i na našem pracovišti.

Klíčová slova: indikace k vyšetření – trombofilní stavy – venózní tromboembolizmus

Investigation of congenital thrombophilic conditions: when, in whom, focusing on what or not at all?

Summary

Venous thromboembolism is a multifactorial disease. Inherited thrombophilia is linked with increased risk of VTE and we know about them more than 50 years. Through a robust thrombophilia work-up in the end of millenium, the criteria for testing have significantly gone down. It is associated with increased amount of information about clinical consequence of testing. We discuss current recommendations not only in the literature, but also in our clinic.

Key words: criteria for testing – thrombophilia – venous thromboembolism

Úvod

Venózní tromboembolizmus (VTE) představuje významný zdravotnický a sociálně ekonomický problém. Incidence VTE v populaci se udává 1/1 000, ale závisí na věku [1]. VTE je onemocnění multifaktoriální. Rizikové faktory pro vznik VTE můžeme rozdělit na vrozené a získané, tak jak je ukázáno v tab. 1 (uvedeny jen ty nejdůležitější). Riziko VTE lze vyčíslit jako relativní riziko (RR) nebo absolutní riziko (AR). To nás zajímá daleko více, protože vypovídá o skutečném riziku VTE za rok na jasně definovaný počet jedinců.

Některé rizikové faktory mají příčinu jak vrozenou, tak získanou, ev. neznámou. Sem lze zařadit např. hyperhomocysteinemii, vysokou aktivitu faktoru VIII (FVIII), přítomnost rezistence na aktivovaný protein C (APC-R) bez mutace FV Leiden.

Vrozené trombofilní stavy

Definice

Jak lze trombofilní stav tedy definovat? Přestože dosud neexistuje jediná mezinárodně uznávaná definice, trombofilii lze definovat jako stav, který má tendenci ke vzniku VTE a který může být geneticky podmíněn, může být získaný, či obojí. Na této definici se shodla skupina

expertů WHO. Stanovení definice trombofilního stavu je významné pro stanovení indikačních kritérií pro vyšetření. To má jak medicínský, tak ekonomický význam.

Z historie

Z historického pohledu je zajímavé, že o vrozené pohotovosti ke krvácení se ví velmi dlouhou dobu, ale o vrozeném sklonu k VTE se dlouho nevědělo. První popis se objevil v roce 1965, kdy Egeberg [2] popsal kongenitální deficit antitrombinu III (AT). Tento zájem je dále akcelerován v 80. letech 20. století, Griffin et al [3] popsali kongenitální deficit proteinu C a Schwarz [4] s Compem [5] deficit proteinu S. Zásadním zlomem v zájmu o trombofilní stavy byl v roce 1993 Dahlbäckův objev rezistence na aktivovaný protein C (APC-R) [6]. V roce 1994 Bertina z Leidenu zjistil, že za tuto rezistenci na aktivovaný protein C je zodpovědná mutace FV, označovaná dle místa objevu jako mutace Leidenská [7]. Poslední popsanou mutací, která predisponuje jedince k VTE, je mutace protrombinová – FII 20210a, popsaná v roce 1996 Poortem [8]. Ostatní vrozené trombofilní stavy jsou vzácnější.

Právě objevení těchto mutací spustilo vlnu poměrně robustního vyšetřování trombofilních stavů v 2. polo-

vině 90. let minulého století. Vzhledem k vysoké prevalenci se poměrně brzy poznal jejich skutečný klinický význam, a to vedlo k redukci vyšetřování.

Doporučení pro testování trombofilních stavů

Jak je vidět, doporučení pro testování prodělalo a prodělává vývoj. Zvažuje se následující:

- **koho vyšetřit:**
 - zdali preventivně před rizikovou situací, např. před náhradou kyčelního kloubu (TEP), před nasazením kombinované hormonální antikoncepce, před graviditou aj
 - po prodělané VTE: vzhledem k věku, k okolnostem vzniku, k místu postižení
 - asymptomatické jedince s pozitivní rodinnou anamnézou VTE či již průkazem vrozeného trombofilního stavu

Tab. 1. Rizikové faktory pro VTE	
vrozené RF	získané RF
vrozené trombofilní stavy	onemocnění
mutace FV Leiden	nádorová onemocnění
mutace FII G20210A	antifosfolipidový syndrom
deficit antitrombinu	myeloproliferativní onemocnění
deficit proteinu C	nefrotický syndrom aj
deficit proteinu S	užívání léků
hyperhomocysteinemie	chemoterapie
dysfibrinogenemie	hormonální terapie
poruchy fibrinolýzy	užívání hormonální antikoncepce
vrozený těžký deficit FXII	užívání hormonální substituční terapie
trombofilní stavy – nejisté etiologie	věk
získaná APC rezistence	obezita
vyšší aktivita FVIII	expoziční faktory
hyperhomocysteinemie	operace
	imobilizace
	imobilizace dolní končetiny
	dlouhé cesty (letecky více než 6 hod)

Tab. 2. Prevalence trombofilních stavů (%)			
rizikový faktor	kontrolní skupina	jedinci s první VTE	familiární VTE
FV Leiden	3	20	45
FII G20210A	2,3	6,2	18
deficit proteinu C	0,8	3,1	5,7
deficit proteinu S	1,3	1,1	5,7
deficit antitrombinu	0,2	1,1	4,3

- **kdy vyšetřit:**
 - ihned před zahájením léčby
 - během léčby
 - po skončení léčby
- **co vyšetřit**

Z hlediska metodiky vyšetření, prevalence trombofilie, tíže trombofilie a nákladů na vyšetření se jednotlivé trombofilní stavy se navzájem liší:

- z hlediska **klinické významnosti:**
 - frekvencí výskytu v populaci – čtené: mutace FV Leiden a mutace FII 20210a nebo méně čtené: deficity přirozených inhibitorů koagulace: AT, proteinu C a S

Tab. 3. Relativní riziko první epizody VTE u některých vrozených trombofilii. Upraveno podle [12–15]	
trombofilie	relativní riziko
deficit antitrombinu	8–10
deficit proteinu C	7–10
deficit proteinu S	8–10
FV Leiden – heterozygotní forma	3–7
FV Leiden – homozygotní forma	80
FII G20210A	3

Tab. 4. Relativní riziko rekurence žilního tromboembolizmu po první atace VTE. Upraveno podle [16–18]	
rizikový faktor	relativní riziko rekurence VTE
deficit antitrombinu, proteinu C, proteinu S	2,5
FV Leiden v heterozygotní formě	1,4
FII G20210A v heterozygotní formě	1,2
zvýšená aktivita FVIII	2,8–11
hyperhomocysteinemie	2,6–3,1
antifosfolipidový syndrom	2–9
idiopatická VTE	2,4
perzistující elevace D-dimerů	2,3

Tab. 5. Frekvence výskytu trombofilních stavů v našem souboru	
trombofilní stav	% záchytu
mutace FV Leiden	40,3
mutace FII 20210a	5,8
deficit AT	4,0
deficit proteinu C	6,2
deficit proteinu S	10,5
APS (LA, Aca)	8/5,8

- svojí trombofilností, tedy mírou pohotovosti k rozvoji VTE a mírou rizika rekurence VTE; pro délku antikoagulační terapie je důležitá znalost rizika rekurence VTE
- z hlediska **etiopatogeneze**
 - mutace FV Leiden a FII20210a jsou způsobeny bodovou mutací v genu a vedou k tzv. „získání funkce“
 - u inhibitorů serinových proteáz naopak dochází ke „ztrátě funkce“; jsou způsobeny desítkami různých genetických mutací

Dále se o jednotlivých trombofilních stavech zmíníme jen krátce, protože o nich bylo již mnoho popsáno i v našem písemnictví [9–11].

Jak již bylo uvedeno, doporučení o vyšetření podléhají vývoji. V 2. polovině 90. let minulého století a počátkem tohoto milénia jsme postupovali dle následujícího, tehdy doporučeného postupu. Na trombofilní stav v plném rozsahu (mutace FV Leiden, mutace FII20210a, AT, PC, PS, antifosfolipidový syndrom) byli vyšetřeni všichni jedinci splňující následující **kritéria**:

- VTE pod 50 let věku (jak spontánní VTE, tak VTE v rizikové situaci)
- jedinci s rekurentními VTE příhodami
- jedinci s VTE v neobvyklé lokalizaci: v portální, slezině, renální, dolní duté žile apod
- jedinci s rekurentními záněty povrchových žil bez přítomnosti varixů
- jedinci s pozitivní rodinnou anamnézou výskytu VTE před 50. rokem věku – v každém případě se jednalo o objektivně prokázanou trombotickou příhodu (zobrazovací metodou)

Když jsme zhodnotili výsledky při tomto přístupu (bez posledního bodu), došli jsme k následujícím závěrům [19]. Ve skupině 325 jedinců s trombózou (125 mužů, 200 žen) průměrného věku 42 let v době vyšetření a průměrným věkem první VTE 33,5 let jsme došli k výsledkům, které jsou uvedeny v **tab. 5**.

Kombinovaný trombofilní stav se objevuje v 8,9 %, zejména FV Leiden + FII 20210a a FV Leiden + APS. Recidivující příhodu mělo 29,5 % jedinců.

Samozřejmě na samostatný článek by byla diskuse a úvaha o klinickém přínosu těchto výsledků a ekonomické zátěži.

Současná doporučení

Dnešní doporučení jsou velmi variabilní, od úplného ústupu, nicméně ale převládá snaha o vytipování jedinců, u kterých má testování klinický význam při ještě akceptovatelných nákladech. To ale není vůbec jednoduché, protože nelze očekávat žádné multicentrické studie, navíc také zvyky a náklady se v jednotlivých zemích značně liší.

Před vlastním testováním je nutno zvážit a vědět následující:

- jak výsledky změny strategií antikoagulační terapie
- vliv terapie a komorbidit na výsledky vyšetření
- vliv na pokrevní příbuzné

- přání jedince („ujištění o příčině VTE“ nebo naopak „strach“ z pozitivního výsledku)
- nejsou žádné indikace k preventivnímu vyšetřování vrozené trombofilie
- nutno vyšetřovat jen mutace, které mají jasně prokázaný vztah k VTE (ne např. mutaci MTHFR C677T aj [20,21])

V každém případě je **nutno poučit**:

- o výsledku vyšetření trombofilních stavů, vysvětlení příznaků žilního tromboembolizmu
- nosičky trombofilních stavů musí být informovány o riziku trombózy ve spojení s hormonální antikoncepcí (zejména kombinovanou), graviditou a substituční léčbou estrogenu [22]

Při hodnocení výsledků je **nutná znalost následujících faktů**

- termín odběru vzorků v časovém vztahu k výskytu VTE
- současná medikace (včetně ev. přetrvávání vlivu hormonální antikoncepce)
- metodika vyšetření

V případě funkčních vyšetření musíme počítat s tím, že k definitivnímu stanovení diagnózy vrozeného trombofilního stavu bude nutno vyšetření zopakovat.

Redukce indikace k vyšetření je patrná již počátkem nového století [23] a zejména v práci Baglina z roku 2010 [24].

V současnosti lze najít mnoho doporučení [25–29] se závěrem o klesajícím významu vyšetření, nicméně se snahou vytipovat ty, kteří z toho budou mít využití. Na našem pracovišti se snažíme vyšetření také redukovat a zejména individualizovat, takže **naše současná doporučení** jsou následující:

- VTE < 45. rokem věku – spontánně, v rizikové situaci – NE
- recidivující VTE (1. VTE do 45–50 let věku) – individuálně
- familiární výskyt VTE s výskytem první příhody do 45 let věku – individuálně dle VTE
- žilní trombóza v neobvyklé lokalizaci (portální žíla, jaterní, CNS aj) – individuálně, včetně vyšetření JAK-2-kinázy a vyloučení PNH (paroxysmální noční hemoglobinurie)
- recidivující povrchové flebitidy (> 5 příhod) – systém proteinu C, PS, PC, APC-R
- recidivují aborty: tři v I. trimestru APS, dva ve II. trimestru, porod mrtvého plodu (individuálně)

Z úplně **recentních doporučení** jsou zajímavá doporučení z **Mayo Clinic** [30] a publikace Connorse (**schéma**) [31]. Dle Pruthiho [30] platí následující:

- vyšetření trombofilního stavu **není indikováno u**:
 - záchytu v populaci
 - VTE v rizikové situaci
 - pacienta na antikoagulační terapii v terapeutické dávce
 - pacienta s arteriální trombózou

- pacienta, u kterého je plánována dlouhodobá anti-koagulační terapie
- k upřesnění profylaxe ve vysoce rizikové situaci
- **trombofilní testování je rozumné a vhodné u:**
 - u jedinců s VTE < 50 let věku
 - VTE u prvních pokrevních příbuzných
 - rekurentní VTE

U koho hledat přítomnost vrozené trombofilie:

- trombóza do 50. roku věku, zejména v přítomnosti slabého rizikového faktoru (menší chirurgický výkon, hormonální antikoncepce, imobilizace) nebo u idiopatické VTE
- silně pozitivní rodinná anamnéza VTE (první pokrevní příbuzní s VTE v mladším věku – do 50. roku věku)
- rekurentní VTE příhody, zvláště v mladém věku

Při pečlivém prostudování je vidět, že **doporučení se v určitých situacích neshodují**, někdy jsou dokonce protichůdná.

K čemu vlastně je testování vzhledem k léčbě:

- léčba akutní VTE: NE
- sekundární prevence po prodělané VTE – délka trvání OAT?
- primární prevence příbuzných?

Záleží značně na osobním hodnocení a úhlu pohledu.

Pro testování svědčí:

- deficit AT – substituce v akutní fázi
- APS, mutace v homozygotní formě
- deficit PC, PS, AT
- zajištění rizikových situací pro příbuzné (profylaxe v šestineděli)
- „lepší“ ohodnocení trombofilnosti

Proti testování svědčí:

- ne (DOACS)
- není cost benefitní
- - vychází se z RA
- stres a obavy pro klienta
- poskytnutí DNA

Jaké jsou nejčastější omyly u nás v České republice?

- vyšetření z preventivních důvodů (před nasazením hormonální antikoncepce aj)
- neselektivní vyšetřování
- vyšetřování mutací (např. MTHFR C677T aj), které prokazatelně nejsou trombofilní
- špatná interpretace výsledků (přeceňování významu průkazu trombofilního znaku, či uklidnění při jejich negativitě)

Shrnutí

V současnosti nelze dát jednoznačné doporučení kdo, kdy a na co by měl být testován. Také v jednotlivých zemích a odborných společnostech se doporučení liší. Záleží též na ceně vyšetření, která je v jednotlivých částech světa dost rozdílná. Testování se dnes doporučuje spíše individuálně, dle klinické situace se vybírají patřičné testy. Na prvním místě musí být vždy otázka přínosu pro nemocného, není potřeba za každou cenu získat výsledek mutace, která je velmi frekventní v populaci a s relativním rizikem VTE. To nemá vůbec žádný smysl. Na čem se doporučení shodují, je netestovat pacienty s VTE v rizikové situaci (až na výjimky). Stále platí, že není důkaz o tom, že by průkaz trombofilního stavu měl vliv na přežití či na riziko vzniku posttrombotického syndromu.

Schéma. Doporučení dle Mayo Clinic. Upraveno podle [30]

AT – antitrombin APS – antifosfolipidový syndrom CNS – centrální nervová soustava MPD – myeloproliferativní onemocnění PC – protein C PE – plicní embolie PNH – paroxysmální noční hemoglobinurie PS – protein S RA – rodinná anamnéza RF – rizikový faktor VTE – venózní tromboembolizmus

Závěr

Venózní tromboembolismus představuje závažné onemocnění většinou multifaktoriální etiologie. Vrozené a získané trombofilní stavy jsou dobře identifikovatelnými rizikovými situacemi pro VTE. Testování na vrozené trombofilie má však smysl provádět jedinec, pokud má vliv na strategii péče o nemocného či jeho první pokrevní příbuzné. Nelze přeceňovat význam jeho stanovení pro posouzení míry trombofilnosti jedince, protože stejně důležitá je znalost anamnézy a zhodnocení všech dalších rizikových faktorů pro VTE.

Proto bychom měli čím dále více testovat selektivně a individuálně, tedy méně často, než je tomu u nás dosud.

Literatura

1. Nordsröm M, Lindblad B, Bergqvist D et al. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis with a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232(2): 155–160.
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516–530.
3. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68(5): 1370–1373.
4. Schwarz HP, Fisher M, Hapmeier P et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64(6): 1297–1300.
5. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR et al. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984; 74(6): 2082. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI111632>>.
6. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. 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(3): 1004–1008.
7. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369(6475): 64–67. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/369064a0>>.
8. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88(10): 3698–3703.
9. Poul H, Kessler P. Trombofilní stavy: význam pro prevenci a léčbu žilního tromboembolizmu. *Vnitř Lék* 2009; 55(3): 242–252.
10. Čingerová L, Kučeráková M. Thrombophilia. *Vnitř Lék* 2016; 62(12): 985–989.
11. Chrobák L, Dulíček P. Thrombophilia states. *Vnitř Lék* 1998; 44(8): 481–486.
12. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342(8886–8887): 1503–1506.
13. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92(7): 2353–2358.
14. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Tromb Haemost* 1999; 81(2): 198–202.
15. Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128(1): 15–20.
16. Christiaens L. Idiopathic venous thromboembolic disease. Risk factors for recurrence in 2006. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007; 100(2): 133–138.
17. Linnemann B, Zgouras D, Schindewolf M et al. Impact of sex and traditional cardiovascular risk factors on the risk of recurrent venous thromboembolism: results from the German MAISTHRO Registry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19(2): 159–165. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e3282f54558>>.
18. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* 2008; 121(6): 458–463. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.10.042>>.
19. Dulíček P, Malý J, Pešavová L. Prevalence of inherited thrombophilia in young thrombosis patients from the East Bohemian region. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13(6): 569–573.
20. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3(2): 292–299. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x>>.
21. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL et al. No association between the common MTHFR 677C>T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med* 2007; 167(5): 497–501. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.5.497>>.
22. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ* 2017; 359: j4452. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4452>>.
23. Wu O, Robertson L, Twaddle S et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 2005; 131(1): 80–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05715.x>>.
24. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149(2): 209–220. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x>>.
25. Berse B, Lynch JA, Bowen S et al. In Reference to: "Cost and Utility of Thrombophilia Testing". *J Hosp Med* 2017; 12(9): 783. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12788/jhm.2818>>.
26. Cox N, Johnson SA, Vasquez S. Patterns and Appropriateness of Thrombophilia Testing in an Academic Medical Center. *J Hosp Med* 2017; 12(9): 705–709. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12788/jhm.2804>>.
27. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither? *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23(8): 893–899. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1076029616683803>>.
28. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1): 1–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.1>>.
29. Linnemann B. Testing for thrombophilia in patients with venous thromboembolism – why and whom to test? *Dtsch Med wochenschr* 2016; 141(20): 1432–1435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-114094>>.
30. Pruthi RK. Optimal utilization of thrombophilia testing. *Int J Lab Hematol* 2017; 39(Suppl 1): S104–S110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.12672>>.
31. Connors JM. Thrombophilia testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1177–1187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1700365>>.

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

✉ PetrDulicek@seznam.cz

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 11. 12. 2017

Přijato po recenzi 17. 3. 2018