

Trombofilie – editorial

Miloslava Matýšková

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice

Komentář k | Editorial on

Číngerová L et al. Trombofilia. Vnitř Lék 2016; 62(12): 985–989.

Tromboembolická nemoc (TEN) patří dlouhodobě mezi nejčastější choroby – žilní tromboembolizmus (VTE) je 3. nejčastější onemocnění cévního systému a nejčastější příčina smrti (v EU 0,5 milionů/rok). Pod pojmem VTE se skrývá široké spektrum od asymptomatických trombóz lýtových po klinicky významné hluboké žilní trombózy (DVT) někdy zasahující až do dolní duté žíly včetně plicní embolie, opomenout bychom neměli ani atypické lokalizace žilních trombóz ať už ve splachniku či CNS. Incidence VTE stoupá exponenciálně s věkem až asi na 5–6 případů/1 000 obyvatel/rok u 80letých. Bez ohledu na antikoagulační léčbu VTE často v prvních měsících po příhodě recidivuje (asi 7 % v prvních 6 měsících).

Častý výskyt TEN vedl k intenzivnímu pátrání po možných rizikových faktorech, které můžeme dělit nejruznějším způsobem. Vedle vrozených, se udávají **smíšené** (vysoká hladina F VIII, hyperhomocysteinemie a další), **přechodné** (operace, úraz, imobilizace, hormonální kontracepce, těhotenství) a **získané** (např. nádorové onemocnění, antifosfolipidové protilátky). Rizika jsou také označována jako obecná (běžná) – věk, imobilizace, operace, úraz, TEN v osobní či rodinné anamnéze; mluví se o faktorech ovlivnitelných – obezita, hyperhomocysteinemie, a neovlivnitelných faktorech – vrozených defektech, po hlavě, krevní skupina ABO.

Před více než 50 lety byl identifikován první vrozený rizikový faktor – antitrombin (dříve označován jako antitrombin III – AT). Spolu s dalšími přirozenými inhibitory krevního srážení, proteinem C a S (PC, PS), byl identifikován u malého počtu pacientů s TEN v anamnéze. U většiny nemocných buď nebyla příčina známa, nebo byly přítomny pouze získané rizikové faktory. Významnější byl nálezní rezistence na aktivovaný protein C a její hlavní příčiny bodové mutace známe jako F V Leiden (FVL) v roce 1994, krátce poté se přidal protrombinový polymorfismus PT G20210A (PTm). Výše popsané defekty se však nalézají u necelých 50 % pacientů s idiopatickou TEN.

V současnosti ale ani rozsáhlé tzv. celogenomové asociční studie (genom wide association studies – GWAS) zatím nevedly k identifikaci faktorů zvyšujících riziko TEN a současně faktorů natolik rozšířených, aby se vyplatilo je rutinně testovat.

Tyto studie upozorňují na celou řadu polymorfismů nejruznějších proteinů, které mohou riziko trombózy zvyšovat.

A řada studií přináší velmi zajímavé výsledky. Např. jsou popsány další polymorfizmy ABO genu na chromozomu 9, které zvyšují riziko trombózy nezávisle na krevní skupině. V genu *F11* je popsána řada polymorfismů a jejich haplotypy, které zřejmě také hrají roli při zvýšení rizika VTE. Mezi geny, které jsou podezřelé z ovlivňování rizika TEN, jsou i takové, které, dle dosavadních znalostí, většinou s krevním srážením souvisí jen nepřímo – např. *STAB2* (stabilin 2), *CYP4V2*, *STXBP5* (Syntaxin-binding protein 5 – tomosyn), *HIVEP1* (HIV type I Enhancer Binding Protein 1), *TC2N* (Tandem C2 domains nuclear protein). Nové práce se také zabývají možnými interakcemi mezi jednotlivými polymorfizmy. Zatím se zdá být důležitá pouze interakce zvyšující hladiny F VIII, který je řazen mezi tzv. smíšené rizikové faktory (kombinace vrozené dispozice a získaných faktorů).

Na rozdíl od vrozených krvácivých stavů není TEN nikdy vyvolána pouze jedním faktorem, tj. ani vrozeným defektem. Je vždy komplexní multifaktoriální geneze. A veškeré dosavadní poznatky, včetně poznatků GWAS, podporují názor, že zvýšené riziko není závislé na nálezů jednoho faktoru, nýbrž se jedná o interakci genů mezi sebou, a to nejen genů pro daný faktor, ale i řadě dalších, včetně těch, které ovlivňují vyžrávání, transport proteinů nebo se podílejí na regulaci fyziologických pochodů. Při rozvoji VTE se efekt endogenních, genetických a faktorů prostředí, které v dané chvíli působí současně, přinejmenším sečítá, často i násobí.

Trombofilii lze definovat jako zvýšený sklon k rozvoji TEN. Klinická definice zahrnuje věk jedince nižší než 45 let, trombózy opakované, arteriální i venózní či v atypické lokalizaci, pozitivní rodinnou anamnézu (nejbližší příbuzní), opakované potraty či problémy v graviditě.

V praxi je pojem trombofilie ale často redukován pouze na přítomnost FVL a PTm, zcela se opomíjí další defekty (AT, PC, PS), klinická definice, nebere se v potaz věk pacienta, pohlaví a získané rizikové faktory.

V klinice je vhodné pamatovat zejména na získané rizikové faktory. Zatímco v chirurgii je prevenci/profylaxi TEN věnována dlouhodobě pozornost, v ostatních oborech se na stratifikaci rizika trombózy u konkrétního nemocného často zapomíná. Trombóza jako symptom může komplikovat celou řadu chorob. Je např. známo, že trombózy jsou častou komplikací nádorů. Opomíjí se ale

fakt, že trombóza může předcházet manifestaci onemocnění, a to i u mladých osob. U tzv. idiopatické trombózy je udávána asi 10% pravděpodobnost výskytu nádorového onemocnění v 1. roce po trombóze. Příčiny poruch hemostázy nádorů jsou rozmanité a vyplývají jednak z vlastního nádorového onemocnění, jednak se na nich podílejí rizika léčby, poškození jater a dalších orgánů a tkání, infekce, ale i opakované substituce transfúzními přípravky.

V roce 2005 byla popsána somatická mutace Janusovy tyrozin kinázy 2 V617F. Mutace se vyskytuje u myeloproliferativních onemocnění (65–97 % pacientů s polycytemia vera, 30–57 % pacientů s esenciální trombocytemií a u 35–95 % pacientů s chronickou idiopatickou myelofibrózou). Je jí přisuzován zásadní význam v patogenezi tohoto onemocnění. JAK2 V617F je ale také sdružena s vyšším rizikem trombóz jak tepenných (cévní mozkové příhody i tranzitorní ataky, akutní infarkt myokardu, periferní tepenné uzávěry), tak žilních, včetně atypických, plicní embolie a poruch mikrocirkulace. Mutace by proto měla být vyšetřována nejen při podezření na myeloproliferaci, ale také vždy minimálně v případě výskytu trombóz hlavně v oblasti splachniku či mozku.

Dalším, spíše opomíjeným rizikovým faktorem trombóz, je intravaskulární hemolýza. Tato doprovází jednak vrozené anémie (srpkovitá anémie, talasemie a další), jednak získané (např. TTP/HUS, HELLP syndrom, DIC, rozsáhlé hemangiomy, tepelné poškození, maligní hypertenze, chlopenní vady, koarktace/aneuryzma aorty, infekční endokarditida, extrakorporální oběh). Z imunitně podmíněných hemolýz se jedná např. o inkompatibilní transfuze, hemolýzu při některých infekcích, u těžké malárie, klostridiové sepsy, paroxysmální chladové nebo paroxysmální noční hemoglobinurie (trombózy jsou popisovány u 40 % pacientů, často jako jeden z prvních projevů nemoci).

Tzv. antifosfolipidové protilátky, které mohou, ale také nemusí doprovázet autoimunitní, nádorová a řadu dalších onemocnění, patří mezi získané rizikové faktory jak arteriálních, tak žilních trombóz. Jejich diagnostika je komplikovaná a vyžaduje výběr laboratoře, která má

s tímto testováním zkušenosti a má také k dispozici erudované pracovníky k řádné interpretaci nálezů.

Obecně často přehlízíme zvýšené riziko trombóz u obézních osob s metabolickým syndromem i bez něj, při delších cestách (nejen letadlem), u kuřáků, při nedostatku vitaminů skupiny B a dalších.

Celosvětově se doporučení k vyšetřování především vrozených rizikových faktorů TEN shodují v tom, že plošné stanovení není indikováno (např. před nasazením hormonální kontracepce), podobně jako není indikováno vyšetření u zdravých dětí (snad s výjimkou defektů proteinu C/S). Před vyšetřováním vrozených rizikových faktorů je vždy nutné zvážit, zda nález defektu bude pro nemocného přínosem. Je evidentní, že detekce defektu neovlivní postup při léčbě akutní VTE příhody, v tomto případě s výjimkou defektu antitrombinu (nedostatečná účinnost heparinů včetně LMWH), při němž je možná substituce tohoto faktoru.

Ani v případě zvažování délky antikoagulační léčby se přístup u nositelů běžných rizikových faktorů nebude lišit od ostatních. V případě, že se léčba podává rok od příhody, je riziko recidivy u nositelů FVL či PTm stejné jako u osob bez tohoto nálezu. Při posuzování stavu a délky léčby je v poslední době doporučováno zohlednit hladinu D-dimerů, jejichž zvyšování upozorňuje na možnost časně recidivy trombózy.

Délka prevence/profylaxe trombózy se bude vždy na prvním místě řídit anamnézou a stavem, pro který je indikována. Při stratifikaci rizika je nutné zohlednit všechny rizikové faktory, včetně rodinné anamnézy. Nález trombofilního faktoru neovlivní profylaxi trombózy v zátěžové situaci, pokud bude nositelem osoba starší 45 let. Zde se vždy opět zohledňuje především věk, anamnéza a důvod podávání.

MUDr. Miloslava Matýšková, CSc.

✉ mmatys@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 11. 10. 2016