

Zvýšená srážlivost krve - trombofilie

Výsledky DNA diagnostiky lze využít k prevenci vzniku závažných zdravotních komplikací.

Trombofilie obecně, znamená zvýšenou dispozici k tvorbě krevních sraženin (trombů). Zdravotní komplikace vzniklé v důsledku zvýšené srážlivosti krve mohou být velmi závažné. Například hluboká žilní trombóza, která je po srdečním infarktu a mozkové mrtvici třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním, postihne v ČR ročně 15-20 000 lidí, z nichž přibližně 600 zemře na plicní embolii.

Výsledná individuální dispozice k srážlivosti krve a riziko vzniku trombotické události je výsledkem kombinace genetické výbavy, zdravotního stavu a aktuální životní situace.

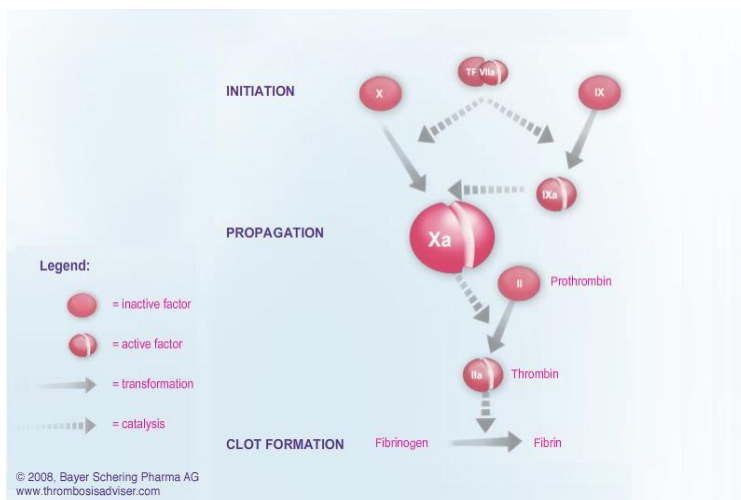
Informaci zakódovanou v DNA každého člověka sice již nelze změnit, lze ji ovšem účinně využít k prevenci nebo zmírnění závažných zdravotních komplikací v rizikových situacích. Takovou situací může být nejen již probíhající trombotické onemocnění, ale také například počátek užívání antikoncepce, plánované těhotenství, porod, hormonální substituce v menopauze, příprava na umělé oplodnění, dlouhodobý let, imobilizace, operace a další.

Pozitivní stanovení trombofilních mutací pak znamená pro pacienta nutnost prevence trombózy v rizikových situacích po celý další život, např. průběh těhotenství je v takovém případě pod zvýšenou kontrolou; pozitivní stanovení trombofilních mutací vylučuje užívání antikoncepce.

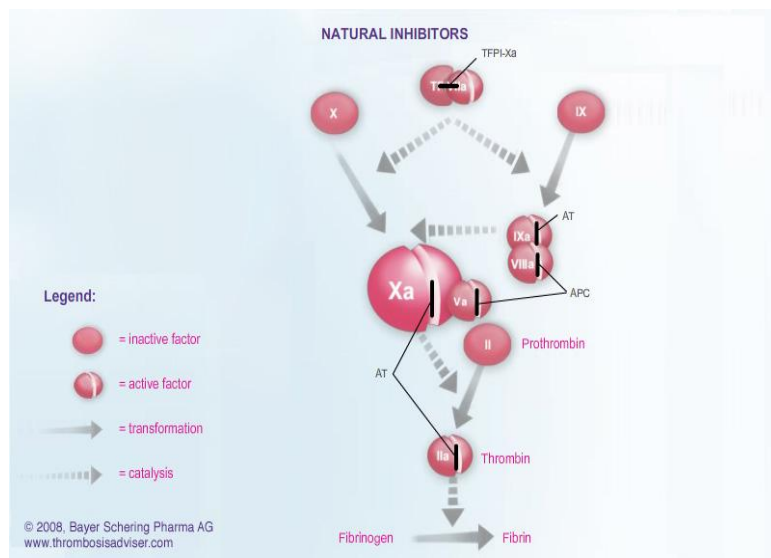
V případě pozitivního stanovení trombofilních mutací je na místě také dovyšetření nejbližších pokrevních příbuzných.

Hemostáza

Proces srážení krve (**koagulace**) je za normálních okolností v organismu vyvážen procesem **antikoagulace** a také **fibrinolýzy**, při které dochází k rozpouštění vzniklé sraženiny. Tento vyvážený stav se nazývá **hemostáza**.

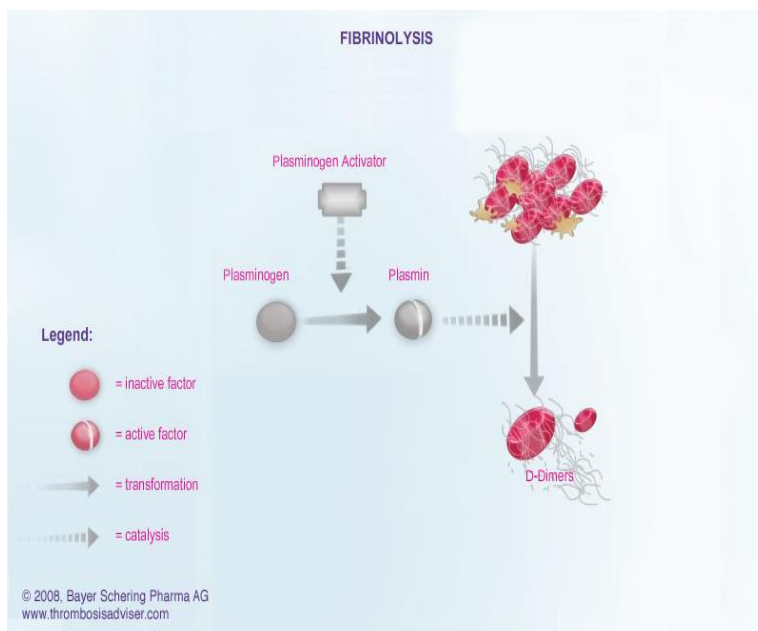


Obr.1. Zjednodušené schéma koagulační kaskády, na jejímž konci dochází k vzniku krevní sraženiny. Krevní sraženina je tvořena fibrinovou sítí, která stabilizuje primární zátku z krevních destiček. www.thrombosisadviser.com



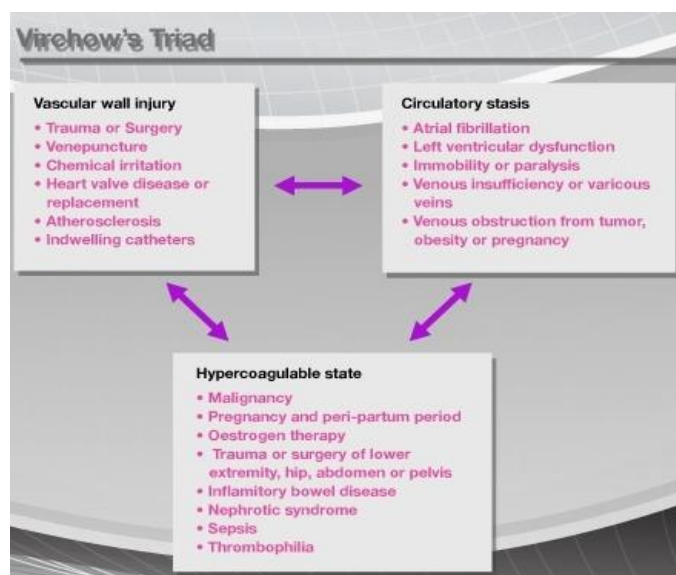
Obr.2. Zjednodušené schéma antikoagulace.

Průběh koagulační kaskády je přirozeně inhibován aktivovaným proteinem C (APC), inhibítozem tkáňového faktoru (TFPI) a antitrombinem (AT). www.thrombosisadviser.com



Obr.3. Fibrinolýza. Vlivem plazminu dochází k rozpouštění fibrinové sítě. www.thrombosisadviser.com

Jak vyjádřil Rudolf Virchow již roku 1856, riziko trombotické události se zvyšuje v případě narušení hemostázy **poruchou** v některém ze systémů **koagulace**, **antikoagulace** či **fibrinolýzy**; krevní sraženina může také vzniknout v důsledku **zpomalení krevního toku** nebo **poškození cévních stěn**.

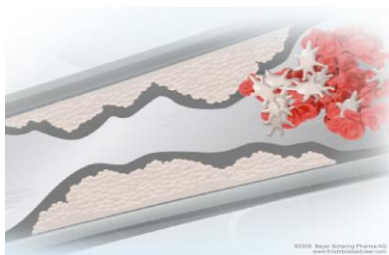


Obr.4. Virchowova triáda. www.thrombosisadviser.com

Tepenná a žilní trombóza

Trombóza postihuje tepenný i žilní systém.

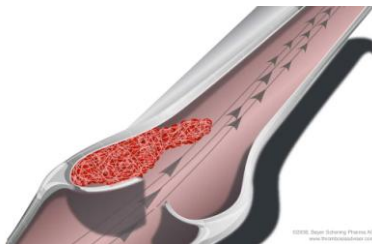
Tepenná trombóza je většinou zapříčiněna poškozením cévní stěny a často souvisí s **aterosklerózou**. Sraženina v tepně je tvořena tzv. bílým trombem, složeným převážně z krevních destiček.



Obr.5. Krevní sraženina v tepně postižené aterosklerózou. www.thrombosisadviser.com

Žilní trombóza většinou postihuje dolní končetiny, kde v hlubokých žilách vzniká krevní sraženina. Tato sraženina obsahuje oproti bílému tepennému trombu více červených krvinek, vzniká tzv. červený tromb.

K závažným komplikacím dochází při uvolnění této sraženiny, která může doputovat až do plic a způsobit tzv. **plicní embolii**.



Obr.6. Krevní sraženina v žíle. www.thrombosisadviser.com

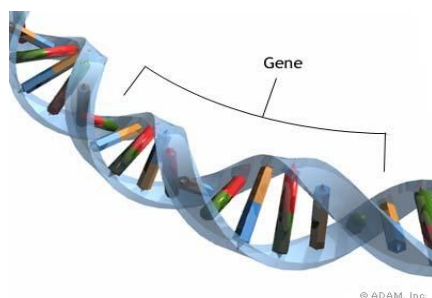
V průběhu života člověka může být srážlivost krve ovlivněna různými faktory.

Srážlivost krve je přirozeně zvýšena v průběhu těhotenství, při porodu, v důsledku poranění, v pooperačních stavech, při dlouhodobé imobilizaci, v důsledku kouření, obezity, antikoncepce, hormonální substituce, při dálkových letech a zvyšuje se také s věkem.

Riziko vzniku dalších zdravotních komplikací způsobených zvýšenou srážlivostí krve je větší také v průběhu různých **onemocnění** (antifosfolipidový syndrom, maligní nádory, myeloproliferativní onemocnění, autoimunitní choroby, nefrotický syndrom).

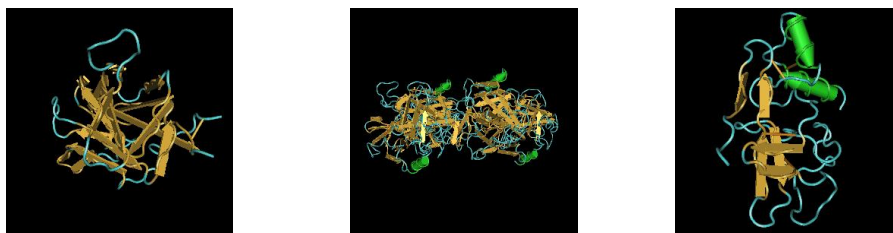
Nemalou roli hraje také **genetická výbava** každého člověka.

Všechny koagulační faktory i další proteiny účastníci se regulace srážení krve (koagulace, antikoagulace, fibrinolýza...) **jsou kódovány DNA**. Specifický úsek DNA, který kóduje určitý protein se nazývá gen.



Obr. 8. Obecné znázornění DNA a genu.

Gen může obsahovat **mutaci**, což znamená, že **DNA** je "poškozená" a obsahuje jinou informaci než obvykle. Výsledný "mutovaný" **protein** je tedy také určitým způsobem pozměněn a nemusí fungovat správně. Mutace se může projevit také změnou hladiny proteinu v organismu, proteinu je pak víc nebo míň.



Obr.9. Prostorové zobrazení částí proteinů účastnících se koagulace a fibrinolýzy: koagulační faktor V, plasminogen, koagulační faktor II (protrombin)

Do dnešní doby je známo velké množství mutací v genech kódujících proteiny, které ovlivňují srážlivost krve v žilním i tepenném systému.

Tři hlavní mutace, které se vyskytují u poměrně velké části evropské populace (mutace FV Leiden se týká cca. 5% populace, mutace FII Protrombin cca. 2-5% populace a MTHFR C677T až cca. 47% populace), je nejlépe stanoven jejich podíl na zvýšení srážlivosti krve (převážně v žilním systému, mutace v MTHFR také nezanedbatelně zvyšuje riziko infarktu myokardu či cévní mozkové příhody) a jsou přednostně vyšetřovány jsou:

- **FV Leiden G1691A** (FV ... koagulační faktor V)
- **FII Prothrombin G20210A** (FII ... koagulační faktor II, protrombin)
- **MTHFR C677T** (MTHFR ... reduktáza 5,10-metylentetrahydrofolátu)

K dalším genům, jejichž mutace jsou málo časté, ale významným způsobem zvyšují především riziko tromboembolismu **patří**:

- **protein C** ... cca 240 různých mutací ... týká se cca. 0.2 - 0.5% populace
- **protein S** ... cca 160 různých mutací ... týká se cca. 0.1 - 1% populace
- **Antitrombin III** ... cca 160 různých mutací ... týká se cca. 0.02 - 0.04% populace

K mutacím, které jsou **málo časté**, málo prozkoumané nebo s **menším rizikem** vzniku trombotických komplikací patří např.:

- **mutace v FV**: R2 H1299R, Cambridge Arg306Thr, Hong Kong Arg306Gly
- **mutace v FVII, FVIII, FIX, FXI** (koagulační faktory VII, VIII, IX, XI)
- **FXIII V34L** (FXIII ... koagulační faktor XIII, fibrin-stabilizující faktor)
- **MTHFR A1298C**
- **PAI-1 4G/5G** (PAI1 ... inhibitor aktivátoru plazminogenu 1)
- **ACE I/D** (ACE ... angiotensin konvertující enzym)
- **HPA1 a/b** (HPA1 ... human platelet antigen 1, destičkový receptor GP IIIa)
- **β-Fibrinogen G455A**
- **ApoB R3500Q** (ApoB ... apolipoprotein B)
- **ApoE codon 112: TGC (Cys)** (ApoE ... apolipoprotein E)
- **ApoE codon 158: TGC (Cys)**
- **EPCR A4600G** (EPCR ... endoteliální receptor pro protein C)
- **EPCR G4678C**
- **LTA C804A** (LTA ... lymfotoxin alfa)

.... a další.

Výsledná individuální dispozice k srážlivosti krve a riziko vzniku trombotické události je výsledkem kombinace genetické výbavy, zdravotního stavu a aktuální životní situace.

V případě dědičných dispozic je třeba rozlišit heterozygotní stav od homozygotního. Pokud vezmeme v úvahu, že od každého genu jsou v buňce přítomny 2 kopie, jedna od otce a druhá od matky, pak **heterozygotní stav** znamená, že v každé buňce jedince je obsažena jedna normální a jedna mutovaná kopie genu. **Homozygotní stav** znamená, že v každé buňce jedince jsou obě kopie genu mutované. **Nepřítomnost mutace** v příslušném genu se vyjadřuje slovy "negativní".

V tabulce je znázorněno přibližné zvýšení rizika v důsledku různých faktorů:

<u>rizikový faktor</u>	<u>zvýšení rizika vzniku žilního trombembolismu</u>
mutace v proteinu C	10x
mutace v proteinu S.....	10x
FV Leiden heterozygot.....	8x
FV Leiden heterozygot + antikoncepce.....	30-35x
FII Protrombin G20210A heterozygot.....	3x
FII G20210A heterozygot + antikoncepce.....	16x
MTHFR C677T homozygot.....	2-4x
MTHFR C677T homozygot + antikoncepce.....	20x
MTHFR C677T homozygot + FV Leiden.....	20x
těhotenství.....	6-10x
antikoncepce.....	5x

Základní riziko vzniku žilního trombembolismu v evropské populaci je asi 1:1000 obyvatel ročně.

U koho má smysl dělat genetické vyšetření vrozených dispozic k trombofilii ?

V případě jakéhokoliv vyšetření pomocí metod DNA diagnostiky je třeba dopředu pečlivě zvážit výpovědní hodnotu a praktický dopad takového výsledku. Stanovení trombofilních mutací se provádí u osob s vysokou pravděpodobností záchytu, kdy lze z výsledku vyvodit příslušná opatření, ať už preventivního charakteru nebo v podobě zahájení léčby.

Osoby s vysokou pravděpodobností záchytu trombofilie:

- žilní trombembolismus před 45. rokem
- tepenná trombóza před 35. rokem věku
- opakovaný žilní trombembolismus
- trombembolická příhoda a pozitivní rodinná anamnéza u přímých příbuzných
- přímí příbuzní osob s vrozenou trombofilii
- trombóza vzniklá při účinné antikoagulační léčbě
- trombóza v neobvyklém místě
- opakovaný spontánní potrat a předčasný porod

Stanovení trombofilních mutací (rutinně FV Leiden, FII Protrombin, MTHFR C677T) nabývá na významu také v případech plánovaných životních situací, jako např. těhotenství, užívání antikoncepce a hormonální substituce v menopauze nebo v přípravě na umělé oplodnění, které přirozeným způsobem zvyšují krevní srážlivost. K běžným situacím, při kterých je zvýšena srážlivost krve patří také operace, imobilizace, dálkové lety a další.

Praktické důsledky pozitivního stanovení trombofilních mutací:

Sádra, operace, imobilizace ... antikoagulační léky (větš. nízkomolekulární heparin)

Dálkový let více než 6 hod (3 hod) ... antikoagulační léky (větš. nízkomolekulární heparin)

Těhotenství a porod ... zvýšená kontrola a případné nasazení antikoagulačních léků

Antikoncepce, hormonální substituce ... nelze užívat, ověřeno pro estrogeny, diskutováno pro gestageny

Pozitivní stanovení trombofilních mutací tedy znamená pro pacienta nutnost prevence trombózy v rizikových situacích po celý další život a na místě je také dovyšetření nejbližších pokrevních příbuzných.

Zdroje informací:

- Kvasnička J. Žilní a tepenná trombofilie. Interv Akut Kardiol 2003;2:23-29.
- Kessler P. Trombofilní stavy. Interní medicína pro praxi 2006;9:374-379.
- Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Grada 2003.
- Franchini M, Mannucci PM. Interactions between genotype and phenotype in bleeding and thrombosis. Haematologica 2008;93(5):649-652.
- Raušová E, Hadačová I, Macek M. Hereditární trombofilie-jeden z modelů molekulární medicíny. Klinická biochemie a metabolismus 2005;2:68-76.
- Vanderbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet 1994;344:1453-7.
- Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. Circulation 1997;95:1777-82.
- De Stefano V, Zappacosta B, Persichilli S, Rossi E, Casorelli I, Paciaroni K, et al. Prevalence of mild hyperhomocysteinemia and association with thrombophilic genotypes (factor V Leiden and prothrombin G20210A) in Italian patients with venous thromboembolic disease. Br J Haematol 1999;106:564-8.
- Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. Obstet Gynecol 1999; 94:595-599
- McColl MD, Ramsaz JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. Thromb Haemost 1997;78:1183-1188.
- obrázky č.1-7: www.thrombosisadviser.com