

40 Leidenská mutace

04 Hemostáza

Markéta Novotná, kruh 3005

Odevzdáno 14. 4. 2017

Abstrakt: Tato práce pojednává o Leidenské mutaci, nejčastější vrozené trombofilii, kdy dochází k mutaci hemokoagulačního faktoru V a následné rezistenci na aktivovaný protein C. Pro lepší pochopení problematiky se v úvodu rozebírají základní informace a principy hemostázy, dále její možné poruchy a následně se popisují obecně trombofilie. Hlavní část textu se věnuje již konkrétně Leidenské mutaci, její epidemiologii, etiologii a patogenezi, jejím komplikacím, léčbě a diagnostice. U pacientů s tímto onemocněním je vždy třeba myslet na profylaxi v podobě podání léků na ředění krve v případech dalších rizikových stavů jako je operace, imobilizace, těhotenství či cestování. Zároveň je třeba pomyslet na toto onemocnění u pacientů s častým výskytem žilních trombóz, aby došlo k její diagnostice a následné péči.

Písemná práce v předmětu

Patologická fyziologie 2

Vyučující: doc. MUDr. Daniel Vyoral, CSc.

Letní semestr 2016/2017

Obsah

1 Úvod do problematiky	3
1.1 Hemostáza	3
1.2 Poruchy hemostázy	4
1.3 Trombofilie	4
2 Leidenská mutace	6
2.1 Definice	6
2.2 Epidemiologie	6
2.3 Etiologie a patogeneze	6
2.4 Rizikové faktory	7
2.5 Protektivní faktory	7
2.6 Klinický obraz	8
2.7 Diagnostika	8
2.8 Léčba	8
3 Shrnutí	9
Seznam použité literatury	10

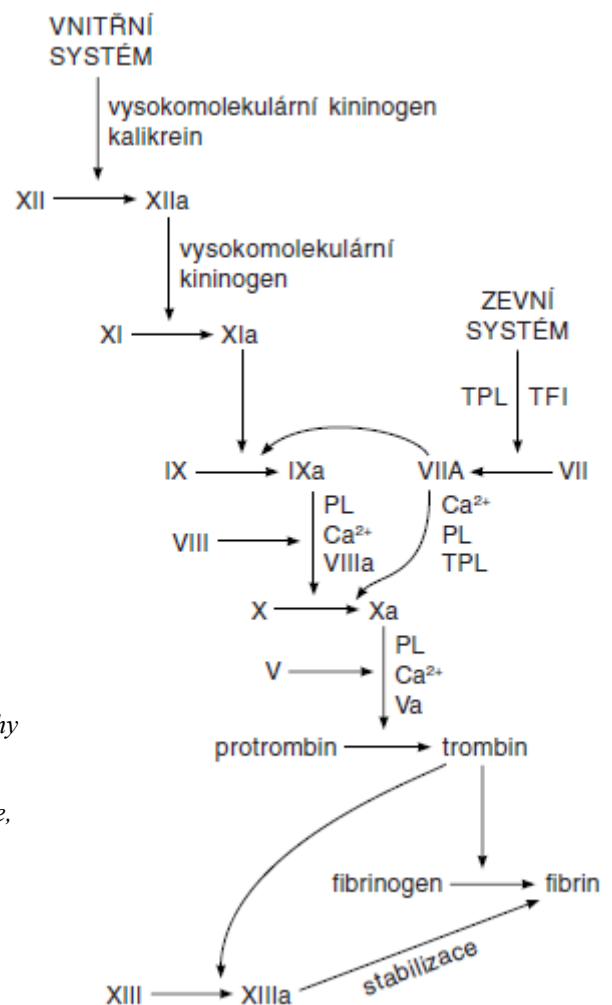
1 Úvod do problematiky

1.1 Hemostáza

Hemostáza je děj, který zabraňuje ztrátám krve tvorbou sraženin ve stěně poškozených krevních cév při zachování kapalného stavu krve uvnitř cévního systému. Tuto rovnováhu koagulace a antikoagulace udržuje sestava komplexních, vzájemně závislých systémových mechanismů. [1]

Hemostázy se účastní krevní destičky, plazmatické faktory a cévní stěna. Výsledkem jejich vzájemného působení je místní ucpaní otvoru v cévě. Jako první dojde k reakci cév - vazokonstrikci, čímž se céva zúží. Následně se trombocyty nahromadí v místě poranění a udělají hemostatickou zátku. Nakonec se činností koagulačního systému vytvoří pevná fibrinová sraženina, která se stáhne a vznikne stabilní zátka.

Koagulační systém je kaskádovitý sled enzymatických reakcí nazývajících se koagulační kaskáda, kdy dochází k interakci plazmatických faktorů, fosfolipidů a iontů, čímž dojde k přeměně rozpustného fibrinogenu na nerozpustný fibrin. Pozdější rekanalizaci cévního lumina zajistí fibrinolýza. [2] [3] Celé schéma koagulační kaskády je na obr. 1.



Obrázek 1. ukazuje mechanismus srážení krve.

a – aktivní forma srážlivých faktorů, PL - destičkové fosfolipidy, TPL - tkáňový tromboplastin. TFI - inhibitor dráhy tkáňového faktoru

Převzato z GANONG, William F. Přehled lékařské fyziologie, Obr. 27-25 Mechanismus srážení krve.

1.2 Poruchy hemostázy

Poruchy hemostázy může kromě defektů trombocytů vyvolat i nedostatek některého ze srážlivých faktorů. To vede buď ke krvácivým stavům, při kterých dochází k úniku krve z cévního systému, anebo k tvorbě krevních sraženin v cirkulaci (trombů), které omezují průtok krve cévou a mohou způsobit tromboembolické komplikace. Jak krvácivé stavy, tak stavy vedoucí k patologické tvorbě trombů mohou být vrozené i získané. [4]

1.3 Trombofilie

Trombofilie neboli hyperkoagulační stav je vyšší náchylnost k tvorbě trombů. Trombus je krevní sraženina, tedy trombóza je vytváření krevních sraženin uvnitř cirkulačního systému. Tromboembolií se označuje zanesení krevní sraženiny proudem krve do vzdáleného místa, kde dojde k jejímu zachycení s funkčními důsledky pro průtok krve.

Aby se těmto stavům předcházelo, je děj koagulace krevní plazmy také inhibován, což zajišťuje, aby koagulační děj zůstal omezen na místo porušení cévní stěny a nengeneralizoval se. Existuje proto více mechanismů, které mohou zabránit nebo utlumit srážení krve. Pokud dojde jejich poruše, je to jedna z příčin zvýšeného rizika vzniku trombů.

Mezi přirozené antikoagulační faktory patří povrchové vlastnosti endotelií, proudění krve, specifický endotelový protein trombomodulin a protein C, S a antitrombin III.

Trombomodulin, který se vytváří na endoteliích a je exprimován na jejich buněčné membráně, na sebe váže trombin, konečný enzym koagulační kaskády s normální substrátovou specifitou k fibrinogenu. Po navázání trombomodulinu na fibrin se mění jeho substrátová specifita a místo fibrinogenu začne preferovat protein C. Komplex trombin-trombomodulin tak proteolyticky aktivuje protein C, který se stává aktivovaným proteinem C, se substrátovou specifitou vůči faktorům VIIIa a Va. Tyto dva faktory jsou významné prokoagulační faktory a jejich účinnost je proteolytickým štěpením aktivovaným proteinem C snižována. Jako kofaktor zde působí faktor S.

Antitrombin III je přirozený koagulační faktor, který inhibuje prokoagulační faktor trombin (IIa) faktor Xa.

Stavy, které zvyšují riziko trombů, se rozdělují na získané a vrozené. Získané stavy dále klasifikujeme na fyziologické a patologické. Fyziologické stavy jsou vysoký věk, těhotenství a období porodu, podávání estrogenů včetně perorální antikoncepce, obezita a celková imobilizace. Mezi patologické stavy jsou různá onemocnění jako trombotická trombocytopenická purpura, hyperviskózní syndromy, diabetes mellitus a podobně.

Vrozené hyperkoagulační stavy se rozdělují na poruchu inhibice koagulačních faktorů a na poruchu fibrinolýzy. Nejčastější vrozenou příčinou hyperkoagulačního stavu, patřící mezi poruchu inhibice koagulačních faktorů, je rezistence faktoru V vůči aktivovanému proteinu C, nazývaná Leidenská mutace, o které pojednává následující část této práce. [4] [5]

2 Leidenská mutace

2.1 Definice

Leidenská mutace, mutace FV-Leiden nebo rezistence faktoru V k proteolytickému štěpení, je autosomálně dominantně dědičná bodová mutace v hemokoagulačním faktoru V. Jde o nejčastější vrozenou příčinu hyperkoagulačních stavů. Tato mutace způsobuje rezistenci k proteolytickému štěpení aktivovaným proteinem C, což je jeden z přirozených antikoagulačních faktorů, vysvětlovaný v části 1.3 Trombofilie.

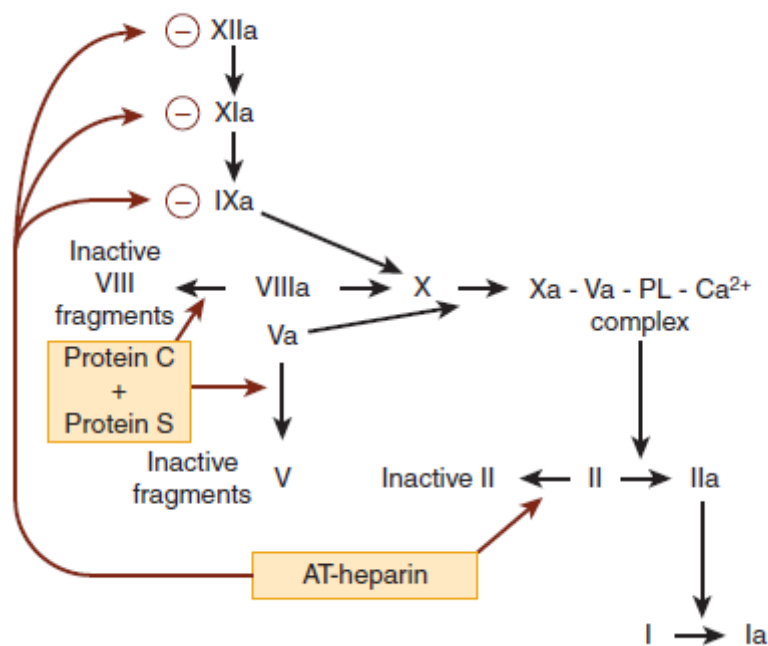
2.2 Epidemiologie

Je to nejčastější vrozená dědičná trombofilie. V evropské populaci se vyskytuje 3- 8 % heterozygotů pro faktor V Leiden. Homozygoti pro tento faktor se vyskytují ve frekvenci asi 1:5 000. U jiných než evropských populací se téměř nevyskytuje. Populační frekvence této mutace u neselektované populace českých novorozenců byla stanovena 5%, což odpovídá evropskému etniku. [7]

2.3 Etiologie a patogeneze

Jde o bodovou mutaci v genu pro koagulační faktor V, který je lokalizován na chromozomu 1q23. Na pozici 1691, exonu 10, dochází k záměně báze guaninu za adenin. To následně vede k záměně aminokyseliny argininu za glutamin v pozici 506 na vysoce konzervovaném štěpném místě pro protein C. Tento pozměněný faktor V se nazývá faktor V Leiden, podle města Leiden v Nizozemsku, kde byl roku 1994 objeven profesorem Bertinou et al. [6]

Tato záměna aminokyseliny na štěpném místě neumožňuje možnost navázání aktivovaného proteinu C (APC), který by ho inhiboval. Dochází tedy nadále k podpoře faktoru Xa při přeměně protrombinu na trombin přes protrombinázový komplex. Nedochází tedy k inhibici koagulace. Tato mutace také vede ke ztrátě štěpného produktu, který se normálně tvoří, když je faktor V inaktivován APC. Tento štěpný produkt je důležitým kofaktorem APC v inaktivaci faktoru VIIIa. Vzniká tak mírný hyperkoagulační stav, daný prodlouženým působením aktivovaného faktoru Va. Klíčovou roli přirozených antikoagulačních faktorů zobrazuje obr. 2.



Obrázek 2 ukazuje centrální roli faktoru V v kontrole koagulační kaskády. Projev každého z negativně kontrolujících faktorů – proteinu S, proteinu C a antitrombinu, je znázorněn barevně.

Převzato z HAMMER, Garry D. a Stephen J. MCPHEE. *Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine. Seventh edition.*, Figure 6-13

2.4 Rizikové faktory

U nositelů Leidenské mutace se zvyšuje riziko vzniku tromboembolické nemoci, u heterozygotů 7 krát, u homozygotů až 20 krát. Trombózy vznikají nejčastěji v žilách dolních končetin, z čehož vyplývá i riziko plicní embolie. U heterozygotů je 2-3 krát zvýšený relativní risk pro potrat, případně další komplikace v těhotenství jako je preeklampsie nebo abrupce placenty.

Mezi další rizikové faktory podporující rozvoj k vzniku trombů, patří dlouhé cestování, centrální žilní katétr, těhotenství, užívání hormonální antikoncepce, hormonální terapie, zvýšený věk a operace.

2.5 Protektivní faktory

Někteří výzkumníci spekulují o selekční výhodě u heterozygotů v historii - díky mírnému hyperkoagulačnímu stavu měli zmenšené krvácení při úrazech a porodech. [8] [9] Jedna

retrospektivní studie ukazuje, že heterozygotní ženy pro faktor V Leiden mají výrazně snížené riziko krvácení v období během porodu než ženy bez této mutace. [10] Další studie ukazuje, že při zvolené srdeční operaci měli heterozygoti pro faktor V Leiden výrazně menší ztrátu krve a také snížený risk pro potřebnou krevní transfúzi, v porovnání s jedinci bez mutace faktor V. [11]

2.6 Klinický obraz

Pro Leidenskou mutaci neexistuje specifický klinický obraz. Podezření na toto onemocnění je u jedinců s historií žilních trombóz rozvinutých do hlubokých žilních trombóz (HŽT) nebo plicní embolie, zejména poté u žen s historií HŽT při těhotenství nebo ve spojení s užíváním hormonální antikoncepce. Podezření je také u jedinců, kde je rodinná historie Leidenské mutace. Pro potvrzení tohoto onemocnění je vždy potřeba diagnostika.

2.7 Diagnostika

Pro diagnostiku Leidenské mutace je třeba molekulárně genetického vyšetření, které je v ČR dostupné ve více než 14 laboratořích.

2.8 Léčba

Leidenská mutace je vrozené genetické onemocnění, nelze tedy léčit. Léčit lze její důsledek – trombóza. Případně se dá těmto stavům předcházet podáváním léků na ředění krve při přídatných rizikových stavech jako je imobilizace, operace, cestování, těhotenství, porod a podobně. Zároveň je třeba pravidelné sledování pacientky při užívání hormonální antikoncepce.

3 Shrnutí

Leidenská mutace je nejčastější vrozená trombofilie, kdy dochází k mutaci v genu pro hemokoagulační faktor V, vedoucí k predispozici k trombózám. Mezi další rizika zesilující rizika tohoto hyperkoagulačního stavu patří antikoncepce, hormonální substituční léčba, vyšší věk, nadváha, nedostatečná pohybová aktivita, kouření a pozitivní rodinná anamnéza. Pro diagnostiku tohoto onemocnění je třeba molekulárně genetického vyšetření. Při diagnostikované Leidenské mutaci je vhodné pacientovi podávat léky na ředění krve jako prevenci vzniku trombózy.

Seznam použité literatury

- [1] GANONG, William F. Přehled lékařské fyziologie. 20. vyd., 1. v Galénu. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-311-7
- [2] TROJAN, Stanislav. Lékařská fyziologie. Vyd. 4., přepracované a doplněné. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5
- [3] SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. Atlas fyziologie člověka. Vydání 3. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0630-X.
- [4] NEČAS, Emanuel. Patologická fyziologie orgánových systémů. Část I. Praha: Karolinum, 2003. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0615-1
- [5] HAMMER, Garry D. a Stephen J. MCPHEE. Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine. Seventh edition. New York: McGraw-Hill Education Medical, 2014. A Lange medical book. ISBN 978-0-07-180600-8
- [6] Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia. 1999 May 14 [Updated 2010 Mar 9]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1368/>
- [7] Jak Kvasnička: Dědičné trombofilie – doporučení k provádění genetických testů v klinické praxi, ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH 2010; 149 (10), str. 424 – 427
- [8] Zivelin A, Blood 1997 Jan 15;89(2):397-402., A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis., Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9002940>
- [9] Björn Dahlbäck, Blood 2008 112:19-27; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-077909>, Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders

[10] Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlback B, Marsal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss--a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost.* 1998;79:69–73, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459326>

[11] Donahue BS, Gailani D, Higgins MS, Drinkwater DC, George AL Jr. Factor V Leiden protects against blood loss and transfusion after cardiac surgery. *Circulation.* 2003;107:1003–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600914>