

u mnoha pacientů k tzv. potrombotickému syndromu, který se klinicky projevuje různým stupněm chronické žilní nedostatečnosti. Její hlavní příčinou je kombinace přetrvávající žilní obstrukce a insuficience žilních chlopní. Nejzávažnější komplikací akutního stadia žilní trombózy je však plicní embolizace. Její udávaná incidence je přibližně 100 na 100 000 obyvatel za rok. Symptomatických nefatálních plicních embolizací se vyskytuje přibližně 20 na 100 000 obyvatel/rok. Fatální embolizace, které byly prokázány při sekci, jsou uváděny v počtu 5 případů na 100 000 osob. Další velmi závažnou komplikací proběhlé embolizace do plicního řečiště je tzv. chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH), ke které dochází s určitým časovým odstupem u 2–4 % pacientů postižených akutní plicní embolií. Udávaná incidence CTEPH v populaci je asi 2–6 případů a prevalence 26–38 případů na milion obyvatel za rok. Bez léčby je prognóza CTEPH závažná, kdy podle historických údajů dosahuje po 5 letech úmrtnosti až v 70–90 % (9–11). Ke komplikacím plicní embolizace se nyní ještě řadí tzv. postpulmonální syndrom, projevující se po skončení antikoagulační léčby jako nová, nebo progresivní dyspnoe a intolerance fyzické zátěže během cvičení. Není vyloučeno, že za perzistenci trombotických reziduí v plicních cévách zde opět odpovídá opakovaná, klinicky němá trombotická embolizace (12). Po prvé epizodě ŽTE dochází totiž až v 31 % k jejímu opakování (13). Po skončení antikoagulační léčby se pak vyšší počet rekurencí pozoruje po tzv. nevyprovokovaných ŽTE (14), což zde vede k tendenci prodlužovat antikoagulační léčbu (15). Důvodem je i zvýšení mortality (až o 34 %) pozorované u nemocných s recidivou ŽTE (17).

Cílem účinné taktiky ke snížení incidence a komplikací ŽTE, včetně její rekurence, může být do budoucna jen individualizovaná prevence. Samotné onemocnění je však považováno za onemocnění multifaktoriální (18) s mnoha získanými, ale také s dědičnými rizikovými faktory (19) a s rozdílným výskytem mezi jednotlivými etniky (20). Familiární výskyt ŽTE byl sice popsán již v roce 1905 Briggsem, ale teprve když Dahlbäck v roce 1993 popsal rodinný výskyt rezistence na aktivovaný protein C bylo jasné, že mezi rizikové faktory ŽTE budou rovněž řazeny i genetické faktory (citováno dle 19). Cílem tohoto článku je podat přehled o vývoji poznatků o dědičných trombofilích v evropské populaci, které se podílejí v etiopatogenezi ŽTE a jejich využití v klinické praxi.

## Klasické trombofilie

Trombofilie je definována jako získaná nebo dědičná dispozice k hyperkoagulaci, která vede ke zvýšenému riziku trombogeneze. Mannucci a spol. (20) mezi tzv. klasické trombofilie zahrnují dědičný deficit, nebo dysfunkci přirozených inhibitorů koagulace antitrombinu, proteinu C a proteinu S, rezistenci na aktivovaný protein C při mutaci faktoru V Leiden (rs6025) a mutaci faktoru II protrombinu (protrombin G20210A, rs1799963). K nim jsou zařazeny i krevní skupiny ABO systému, kde osoby s nálezem antigenu A nebo B, jejichž skupina je označována jako „non O“, mají vyšší hladinu von Willebrandova faktoru (vWF) a F VIII než osoby s krevní skupinou O.

### 1. Deficit nebo dysfunkce antitrombinu (dále AT)

Dědičný deficit AT byl popsán Egebergem již v roce 1965 (21). Nevyskytuje se často, v populaci jen asi u 0,02 % osob, ale výše rizika

vzniku ŽTE je zde vysoká. Odhadem je toto riziko u osob s deficitem AT asi 10x vyšší než u osob s jeho normální hladinou. U pacientů s hlubokou žilní trombózou je pak deficit AT nacházen asi v 1 % případů. Rozeznávají se 2 typy: Deficit AT I. typu s redukcí funkce i antigenu AT a deficit AT II. typu, kde je prokazován jen funkční defekt. Tento II. typ deficitu AT se pak dále dělí do 3 podskupin. Na tzv. RS typ s mutacemi, které vedou k jeho dysfunkci v reaktivním místě (RS), HBS typ s mutacemi, které způsobí dysfunkci vazby AT s heparinem (HBS) a PE typ s mutacemi vyvolávající pleiotropní efekt. Gen AT (SERPINC1) je lokalizován na 1. chromozomu (q23–25), má 7 exonů a 6 intronů. Dosud bylo popsáno asi 90 mutací AT.

### 2. Deficit nebo dysfunkce proteinu C (dále PC)

Kongenitální deficit PC byl u nemocných s ŽTE byl poprvé popsán Griffinem a spol. v r. 1981 (22). Zatím je známo asi 160 mutací genu PC (PROC), z nichž některé mohou být i klinicky němé. U osob s deficitem PC má být riziko žilní trombózy opět asi 10x zvýšeno. V populaci je deficit PC nalézán u asi 0,2–0,4 % osob a u 3 % nemocných s ŽTE. V počátku léčby dikumarolovými antikoagulancii se může projevit paradoxní trombotizací, která je spojena s ischemickou nekrózou kůže (tzv. dikumarolová nekróza).

### 3. Deficit, nebo dysfunkce proteinu S (dále PS)

Dědičný deficit PS byl poprvé popsán v Schwarzem a spol. v roce 1984 (23). Je nalézán u asi 1–5 % nemocných se žilní trombózou. PS se účastní inhibice koagulace jako neenzymatický kofaktor v systému aktivovaného PC (APC), kde zvyšuje jeho schopnost degradovat aktivované F Va a F VIIIa. Inhibice F VIIIa s APC však vyžaduje nejen zapojení aktivovaného PS, ale i funkčnost FV, který zde de facto spolupůsobí jako kofaktor APC. Za normálních okolností se v plazmě 70 % PS vyskytuje ve vázané formě s bílkovinným nosičem C4 složky komplementu (C4BP). Deficit PS je možné dělit na 3 různé subtypy. I. typ deficitu PS je charakterizován poklesem jak antigenu PS, tak funkční aktivity. II. typ deficitu PS způsobí dysfunkci inhibice koagulace, ale hladinu antigenu PS má normální. III. typ deficitu PS je spojen jen s nižší hladinou volného PS v krevní plazmě. Relativně často se ještě vyskytuje varianta zvaná PS Heerlen (S460P), která je vyvolána mutací genu PS (PROS 1). Ta způsobí, že nedochází ke glykosylaci v místě 458 N-konce molekuly PS. Je řazena k III. typu deficiencie PS a v populaci se vyskytuje u asi 0,5–0,8 % osob. Způsobí pokles hladiny volného PS, danou vyšší afinitou PS Heerlen k C4BP (24).

### 4. Mutace FV Leiden (dále FVL)

Poprvé byla popsána v roce Bertinou a spol. v r. 1994 (25). Vyvolává rezistenci na aktivovaný protein C a podle místa objevu se nazývá Leidenská. Při syntéze FV zde dochází k záměně aminokyseliny argininu v pozici 506 za glutamin (rs 6025), která způsobí, že FVL je rezistentní vůči štěpení aktivovaným proteinem C. K trombofilii přispívá i to, že tato mutace FVL není způsobitelná podílet se spolu s PS na inaktivaci aktivovaného F VIIIa. K dalším genetickým mutacím FV se také řadí tzv. haplotyp HR2. Je způsoben mutací A4070G v exonu 13 genu FV, který způsobí záměnu His (R1 alela) za Arg (R2 alela) v místě 1299 B