

A THROMBOSIS-KÉSZSÉGET FOKOZÓ TÉNYEZŐK ÉS GENETIKAI ELVÁLTOZÁSOK A THROMBOEMBOLIÁS MEGBETEGEDÉSEK HÁTTÉRÉBEN

Forczig Mónika, Dr. Gadó Klára, Dr. Domján Gyula

SE, Laboratóriumi Medicina Intézet
SE, I. Blegyógyászati Klinika, Hemosztázis szakrendelés

Vénás thromboemboliák 1.



- > Multifaktoriális megbetegedések
- > Kialakulásában veleszületett (genetikai) és szerzett tényezők együttes szerepet játszanak
- > Nem csak az idősebb korosztályban fordulnak elő, hanem az aktív korosztályban előfordulási gyakorisága ugrásszerűen emelkedik



Széleskörű népegészségügyi és társadalmi vonatkozással bírnak.

Vénás thromboemboliák 2.



A kórfolyamat rendszerint

- > Krónikus
- > Recidívára hajlamos
- > Szövődményei (krónikus vénás elégtelenség, lábszárfekély, pulmonális hypertonia) életminőség és munkaképesség csökkenéssel járnak.
- > Előfordulása a populációban 123 és 167 között változott 100000 lakosra
- > Gyakori és potenciálisan fatális betegség
- > A mélyvéna thrombosis 1/3-ban tüdőembólia alakul ki
- > A kezeletlen tüdőembólia 25-30%-ban halálos, mely arány adekvát kezeléssel 2-8%-ra csökkenthető
- > Mélyvéna thrombositot követően a - kezeletlen - betegek 30 %-ában súlyos postthromboticus szindróma alakul ki a thrombositot követően 10 éven belül

A thromboemboliás események szezonális megoszlást

Az év első és a negyedik negyedében fordul elő a leggyakrabban

Oka:

- > Hideg hatására a vér viszkozitása nő
- > Egyes alvadási faktorok koncentrációja emelkedik
- > A perifériás érszűkület hemodinamikai változást okoz és emelkedik a vérnyomás
- > Rontja az alsó végtag keringését, növeli a perifériás ellenállást a szív munkáját és az oxigén szükségletet, ami a szívműködéséhez vezethet. ⇒ mélyvéna thrombosis

A haemostasis rendszer jelentősége

A haemostasis rendszerének kettős a feladata.

1. biztosítja a vér folyékony állapotban tartását a vérkeringés számára
2. megakadályozza az elvérzést érsérülés esetén.

Ezt biztosítják:

- ✓ érfal struktúrája és működése,
- ✓ a véráramlás változása,
- ✓ thrombocyták, vörösvérsejtek, vörösvérsejtek,
- ✓ a vér speciális enzim-rendszerei,
- ✓ az alvadási és a fibrinolytic rendszer

A mechanizmus egyensúlyának eltolódása

← vérzékenység (haemorrhagiás diatézisek) fokozott alvadási készség (thrombophilia)

A thrombosisok keletkezésében legfontosabb három tényező

Virchow 1856-ban ismerte fel

1. a véráramlás változása
2. az érendothel károsodása
3. a vér összetételében bekövetkező változások, amelyek vonatkozhatnak mind a véralvadás irányába ható faktorok fokozott, illetve az azokat ellensúlyozó tényezők csökkent aktivitására.

A thrombophilia szűrés ajánlott

- bármilyen vénás thrombosis fordult elő 50 éves életkor alatt,
- 50 éves életkor alatti vénás thrombosisos beteg rokonai,
- 50 éves életkor alatti myocardialis infarktust elszenvedett nőbetegek ,
- szokatlan lokalizációjú vénás thrombosis (pl. hepaticus, mesenterialis, cerebralis),
- ismétlődő vénás thrombosisok,
- vénás thrombosisok családi halmozódása,
- terhesség vagy orális anticoncipiens szedése alatt bekövetkező vénás thrombosis,
- 50 éves életkor felett bekövetkezett vénás thrombosis, akkor, ha malignitás jelenléte nem igazolható,
- Igazolt thrombophiliára hajlamosító genetikai defektust hordozók rokonai
- visszatérő vetélés a kórelőzményben, preeclampsia, placenta abruptio, intrauterin magzati retardatio vagy halvaszületett magzat esetén.

A thromboemboliák örökletes tényezői



Hemosztázis laboratóriumban vizsgált faktorok:

- FV rezisztenciája az aktivált protein C-vel szemben (FV Leiden mutáció)
- FII (prothrombin G20210A mutáció)
- Antithrombin hiánya vagy kóros működése (AT-deficiencia)
- Protein C hiánya vagy kóros működése (PC-deficiencia)
- Protein S hiánya vagy kóros működése (PS-deficiencia)
- FVIII↑
- vWF Ag↑
- Fibrinogén defektusok
- Plasminogén defektusai

Szerzett rizikófaktorok

- Vénás stasis és immobilizáció
- Malignus megbetegedések és kemoterápia
- Malignus haematológiai betegségek
- Minden aktív haemolysis
- Nephrosis szindróma
- Májbetegség
- Terhesség, gyermekágy
- Ösztrogénkezelés
- Antiphospholipid syndroma
- Ortopédiai műtétek, általános sebészeti műtétek

A haemostasis nemi sajátosságai nőkben

- Terhességben, gyermekágyban mintegy 6x-osára nő a vénás thromboembolia veszélye.
 - Napjainkban a fejlett országokban a fő anyai halálokok közé sorolható.
 - Az okok összetettek, így pl. az oestrogének, nem-egészségügyi indikációval adott gyógyszerelés (fogamzásgátlás) is provokálhatja.
 - A terhesség, szülés folyamán a haemostasisnak a prothromboticus irányba tolódása bizonyos mértékig physiológias adaptációként is felfogható, melynek célja a placentában gyorsan kifejlődő anyai és magzati keringés integritásának biztosítása, ill. a méhlepény leválásakor a vérzés csillapítása. Ezt az adaptációt folyamatos, kismérvű, helyi alvadásaktiválódás útján ér el a szervezet.
 - Egyesek a FV Leiden mutációjának gyakoriságát is ezzel magyarázzák. Az elmúlt évezredekben a születési halálozásban - a fertőzések mellett - a vérzés játszott döntő szerepet, amely utóbbi ellen egy enyhébb thrombophil állapot (mint pl. a FV Leiden heterozygota mutáció) bizonyos védekezést jelenthetett.
- Napjainkban viszont a szülészeti gyakorlatban elsősorban a vénás thromboembolia (VTE) megelőzése került előtérbe.

A thromboemboliás események %-os megoszlása korcsoportok és nemek szerint



FV R506Q Leiden-mutáció

- 1994-ben Bertina írta le
- Missense mutáció: az 1691. pozícióban guanin-adenin báziscsere, amely a fehérjetermékben az 506-os pozícióban, arginin-glutamin aminosavcsereét eredményez
- A mutáció az APC kapcsolódási pontjánál van → FVa-t az APC nem tudja inaktiválni → a keringésben több aktivált V-ös faktor marad → a véralvadás thromboticus irányba tolódik el
- Szomatikus kromozómán öröklődik
- A homozigóta FV Leiden mutáció esetében a thrombosis kockázata kb. 80-szor az egészségesekhez képest.
- Heterozigóta formában a vénás thrombosis bekövetkezésének valószínűségét 7-szeresére növeli.
- Kontraceptív szerek szedése 30-szoros rizikónövekedést okoz a vénás thrombosisra, ezért a Leiden-pozitív családoknál a karrierstátus ismerete hasznos lehet.
- Fokozza a rizikót a visszatérő vetélésre, placenta infarctusra, szerepe lehet súlyos terhességi preeclampsiaiban és intrauterin magzati retardációiban is.

Előfordulási gyakoriság



Haplotípus analízis kimutatta az alapító hatást, és a mutáció előfordult, kb. 21000 évvel ezelőtt.

- Magyarországi lakosság 9 % -ában
- Svédországban 8-15 %
- Közép-Európában 4-8 %
- Dél-Európában 2-4 %
- USA-ban a prevalenciája 5-8 %
- A világon kb. 50 millió kaukázusi származású ember hordozza FVL mutációt.
- A mutáció szinte nem is létezik a Távol-Kelet-Ázsiában (pl. Kína és Japán), Afrikában, és Dél-Amerikában.

A FV Leiden mutáció lehetséges evolúciós előnyei



FVL mutáció együtt jár a fokozott véralvadási státusszal ⇒ befolyásolhatja vérvérvetést a terhesség során

Korábban a nagyfokú vérzés a szülés után már jelentős halálok volt a nők reprodukív korában. A vérszegény nőknél rendkívül emelkedett volt a halálozási arány szepszis, és preeclampsia esetében.

Összehasonlító vizsgálatokat végeztek kontroll csoporthoz viszonyítva, akik nem hordozták ezt a mutációt:

- A FVL génmutációt hordozókban alacsonyabb az anaemia vagy a terhesség alatti vérvétel incidenciája, mely várhatóan csökkentheti az anyai halálozási arányt, következésképpen jelenthet egy evolúciós túlélési előnyt.

Jelenleg klinikailag súlyos probléma a trombosis a terhesség alatt, az anyai halálok 15 %-a pulmonális embolia. FVL mutáció növeli a terhesség első harmadában a magzati halálozást.

A FVL mutáció hátránya



- FVL mutáció növeli a terhesség első harmadában a magzati halálozást - ez egy erős evolúciós hátrány

- Ritka a második vagy harmadik trimeszterben a magzati halálozás, mégis úgy tűnik, hogy fokozott a rizikója a FVL mutációt hordozók körében.

Laboratóriumi eredmények

- Nagy számban találtunk antiphospholipid antitesteket, FV Leiden mutációt, míg az enyhe rizikó faktorok közül a vWF Ag emelkedés volt jelentős.
- A defektusok különböző kombinációkban fordulnak elő. A laboratóriumi rizikófaktorral rendelkező betegek 44 %-ában alakult ki thromboemboliás esemény.
- A kombinált defektusokban a laboratóriumi rizikófaktorok számának növekedésével a thromboemboliás betegségek kialakulásának a kockázata is nő.

Onkológiai és onkohematológiai betegek

- A 85 betegből 71-nél (84 %) találtunk thrombosis-készséget fokozó defektust
- 14 %-nak (12 fő) volt öröklött defektusa
- A többi esetben a változás okáról nem tudunk nyilatkozni, a vizsgálatok thromboembolia gyanú esetén történtek.

Életmód-kérdőíves felmérés



SE, I. Bel.Klinika, Hemosztázis szakrendelés: 465 beteg töltötte ki a kérdőívet

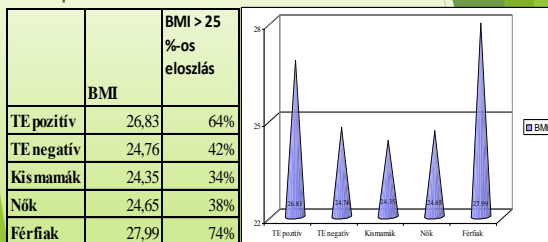
A betegeket, akik kitöltötték (465 beteg) a kérdőívet, 2 nagy csoportba soroltam:

1. Akiknek volt már igazolt thromboemboliás betegségük.
 - a) A közelműnyben thrombophlebitis, thrombosis, tüdőembólia, agyi infarctus, stroke, TIA, ulcus cruris szerepelt
 - b) Habitális vetélés vagy elhalt terhesség miatt kivizsgálásra küldött nőbetegek
2. Valamilyen hemosztázis zavarban szenvednek, ill. fokozott rizikó csoportba tartoznak, és ennek okának kivizsgálására küldték a hemosztázis szakrendelésre.

Rodler Imre: Táplálkozási ajánlások a magyarországi felnőtt lakosság számára ; Országos egészségfejlesztési intézet 2004

Az életmód kérdőív felmérés eredményei

A testtömeg index (kg/m²) alakulása a különböző csoportokban:



A táplálkozásnak és az ideális testsúllynak hangsúlyozott szerepe van a betegség megelőzésében.

Összefoglalás

- ✓ A thromboemboliás betegségek nem csak az idősebb korosztályban fordulnak elő, hanem az aktív korosztályban, sőt ebben a korosztályban ugrásszerűen emelkedik előfordulási gyakorisága.
- ✓ E betegségek széleskörű népegészségügyi és társadalmi vonatkozással bírnak. Gyakran tapasztaljuk, hogy nem csak a veleszületett betegségek, hanem a szerzett formák is egy életen keresztül kísérik a betegeket, életminőségüket, kilátásaikat alapvetően befolyásolják, meghatározzák betegek életvitelét, rendszeres gyógyszereszedést, esetenként naponta akár többszöri injekciózást is indokolnak.
- ✓ Az eredmények megerősítették a VTE multifaktoriális eredetét, a szerzett tényezők mellett a veleszületett defektusok is legtöbbször kombináltak voltak jelen. Az átlagos genetikai predisponáltság 66%.
- ✓ A leginkább kockázatnak kitett egyének a terhes nők és a daganatos betegségekben szenvedők.

Előadásunkkal a vénás thromboembolia szűrésének jelentőségére igyekeztünk felhívni a figyelmet.



Köszönöm a figyelmet!