

Syndróm lepiivých doštičiek

MUDr. Juraj Sokol, PhD.¹, MUDr. Juraj Chudej, PhD.¹, MUDr. Pavol Hollý, PhD.¹, MUDr. Lenka Lisá, PhD.¹, MUDr. Tomáš Šimurda¹, prof. MUDr. Ján Staško, PhD.¹, prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.¹, Zuzana Horváthová², Veronika Šulajová²

¹Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UNM, Martin

²študent 6. ročníka JLF UK, Martin

Syndróm lepiivých doštičiek (SPS) je definovaný ako hyperagregabilita trombocytov po podaní nízkych koncentrácií adenosíndifosfátu (ADP) a/alebo adrenalínu (EPI); prvýkrát opísaný v roku 1983 Hollidayom na 9. medzinárodnej konferencii o náhlej cievnnej mozgovej príhode a mozgovej cirkulácii v Arizone. Ku klinickým príznakom SPS patrí nevysvetlená artériová a venózna trombóza, ktoré sa vyskytujú v stresových situáciách a často dochádza k ich recidívam napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe. Dokázaný je aj kauzálny vzťah medzi SPS a potratmi. SPS klasifikujeme na typ I (zvýšená agregácia po EPI aj ADP), typ II (zvýšená agregácia po EPI), typ III (zvýšená agregácia po ADP). SPS II. typu je najčastejšou formou. Zdá sa, že SPS je pravdepodobne vrodený, autozómovo dominantne dedičný trombofílny stav. Napriek tomu presná genetická príčina nebola identifikovaná. Zatiaľ sa len predpokladá, že ide o abnormalitu doštičkových glykoproteínov alebo intracelulárnych signálnych dráh, ktoré sú zapojené do aktivácie a agregácie trombocytov.

Kľúčové slová: syndróm straty plodu, doštičková hyperagregabilita, jednonukleotidové polymorfizmy, syndróm lepiivých doštičiek, trombóza

Sticky platelet syndrome

Platelet hyperaggregability after low concentrations of platelet agonists adenosine diphosphate (ADP) and/or epinephrine (EPI), referred to as sticky platelet syndrome (SPS), was first described by Holliday at the Ninth Conference on Stroke and Cerebral Circulation in Arizona in 1983. Clinical symptoms of SPS include unexplained arterial and venous thrombotic events, commonly occurring in stressful situations, and frequently recurrent under oral anticoagulant therapy. Furthermore, there is evidence for a causal relation between SPS and abortion. SPS is classified as type I (hyperaggregation after both ADP and EPI), type II (hyperaggregation after EPI alone) and type III (hyperaggregation after ADP alone). SPS type II seems to be the most common form. SPS is probably a hereditary, autosomal dominant thrombophilia, although the exact genetic cause has not as yet been identified. It has been suggested that defects of the platelet membrane glycoproteins or intracellular signal pathways involved in platelet activation and aggregation are responsible for the disorder.

Key words: fetal loss syndrome, platelet hyperaggregability, single nucleotide polymorphism, sticky platelet syndrome, thrombosis

Vask. med., 2016, 8(2): 60–62

Definícia

Syndróm lepiivých doštičiek (SPS) je definovaný ako hyperagregabilita trombocytov po nízkych koncentráciách adenosíndifosfátu (ADP) a/alebo adrenalínu (EPI), pričom agregácia po iných doštičkových induktoroch je fyziologická (1).

Diagnostika

Aj keď sa uvádza, že SPS je dedičným ochorením, celá diagnostika je založená na klinických a laboratórnych parametroch. K dispozícii nemáme žiaden genetický test. Stanovenie diagnózy SPS sa opiera o vyšetrenie agregácie trombo-

cytov po ich aktivácii ADP a EPI. Vyšetrenie sa realizuje pomocou agregometra. Agregometer pracuje na turbidimetrickom princípe. Sleduje zmenu transmisie svetla vo vyšetrovanej vzorke v závislosti od percenta agregovaných trombocytov v čase. V súčasnosti používame diagnostické kritériá navrhnuté Mamnenom a Bickom (1, 2), pozri tabuľku 1. Sú všeobecne akceptované a boli použité vo všetkých publikovaných prácach. Ako vzorka sa používa plazma bohatá na trombocyty. Pred meraním agregácie je potrebné vysadiť liečbu antitrombocytovými liekmi a nesteroidnými antiflogistikami minimálne na 10 dní. Testovanie by sa nemalo robiť v čase akútnej trombózy, ale malo by prebehnúť minimálne po troch mesiacoch od tromboembolickej príhody (3, 4, 5).

Klasifikácia

SPS klasifikujeme podľa toho, ktorý z doštičkových induktorov – ADP a/alebo EPI – vyvoláva zvýšenú agregáciu doštičiek (1, 2). Rozlišujeme teda 3 typy SPS:

Tabuľka 1. Klasifikácia a diagnostické kritériá SPS (upravené podľa: Kubisz et al., 2013) (5)

	Agregácia doštičiek po stimulácii induktorom					
	ADP			EPI		
Koncentrácia induktorov, $\mu\text{mol/l}$, normálny rozsah, % agregácie	0,58	1,17	2,34	0,55	1,1	11,0
	0,0 – 12,0	2,0 – 36,0	7,5 – 55,0	9,0 – 20,0	15,0 – 27,0	39,0 – 80,0
Klasifikácia						
Typ I	+			+		
Typ II	–			+		
Typ III	+			–		

Diagnostické kritériá

Pravdepodobná diagnóza	anamnéza trombózy a hyperagregabilita len po 1 koncentrácii 1 aktivátora anamnéza trombózy a hyperagregabilita po 2 koncentráciách 1 aktivátora
Potvrdená diagnóza	anamnéza trombózy a hyperagregabilita po 1 koncentrácii 2 aktivátorov anamnéza trombózy a hyperagregabilita len po 1 koncentrácii 1 aktivátora, opakované testy

Vysvetlivky: ADP – adenosíndifosfát; EPI – adrenalín

- SPS I. typu – zvýšená agregácia po EPI aj ADP,
- SPS II. typu – zvýšená agregácia len po EPI,
- SPS III. typu – zvýšená agregácia len po ADP.

Najčastejším typom SPS je typ II, naopak zriedkavým typom je III (5). Je dôležité uviesť, že táto klasifikácia je založená na laboratórnych pozorovaniach a nemá žiaden vzťah ku klinickej manifestácii, prognóze alebo liečbe ochorenia.

Prevalencia

Prevalencia v populácii nie je známa, pretože štúdie boli robené len na populáciách pacientov s tromboembolickou príhodou. Podobne však nevieme určiť prevalenciu v tejto subpopulácii, keďže zväčša ide len o malé súbory pacientov s nevysvetlenou príčinou trombózy (2, 6). V skupine pacientov s nevysvetlenou príčinou trombózy sa však výskyt SPS zdá pomerne častý. Profesor Bick v súbore pacientov s nevysvetlenou príčinou trombózy (n = 195) našiel až 17,6 % pacientov so SPS; v inej štúdií, na podobnej kohorte so 195 pacientmi, bolo identifikovaných až 28 % pacientov so SPS (2, 6). Dá sa predpokladať, že výskyt SPS v zdravej populácii je výrazne nižší.

Etiológia

SPS je považované za dedičné ochorenie s automálne dominantným typom dedičnosti. Napriek tomu, že jeho fenotyp je jasne definovaný, jeho presná genetická príčina je neznáma. Mammen predpokladal, že do etiológie ochorenia sú zapojené membránové glykoproteíny (GP) trombocytov (1, 5). Toto tvrdenie je v súčasnosti podporené nálezom aktivovaných trombocytov u asymptomatických SPS pacientov. Zvýšená povrchová expresia CD62 a CD51 (proteíny exprimované len po aktivácii trombocytov) bola zistená tiež u pacientov so SPS, ktorí v minulosti prekonali tromboembolickú príhodu (5, 7).

Procesu agregácie trombocytov sa zúčastňuje celý rad proteínov. Mutácie v ich génoch by mohli byť pravou príčinou SPS. Medzi najvýznamnejších kandidátov zaraďujeme GPIa/Ila, GPIIb/IX/V, GPVI, GPIIb/IIIa, PGE₂ receptor, receptory pre trombín, α₂-adrenergické receptory, GAS6 a PEAR1 proteín (5). Podrobnosti z realizovaných genetických štúdií sú uvedené v tabuľke 2.

Všeobecne sa dá povedať, že sa nepodarilo identifikovať izolovanú genetickú abnormalitu, ktorá by bola zodpovedná za doštičkovú hyperagregabilitu (8). Ukazuje sa, že SPS má pravdepodobne polygénny typ dedičnosti (9).

Klinická manifestácia

Všeobecne sa dá povedať, že klinické príznaky SPS sú podobné príznakom tromboembolizmu vyvolaného inou príčinou. Ale existujú

Tabuľka 2. Zhrnutie genetických štúdií na pacientoch so SPS (upravené podľa: Kubisz P, et al., 2013) (5)

Autor	Charakteristika populácie	SNP	Výsledok
Kubisz P, et al., 2006 (15)	9 pacientov muži: 4; ženy: 5 TI: 2; TII: 6; TIII: 1 biela rasa	GPIIIa; rs5918	nebol nájdený jasný vzťah medzi SNP a SPS
Ruiz-Argüelles GJ, et al., 2012 (16)	95 pacientov vs. 127 kontrol muži: 43; ženy: 52 TI: 61; TII: 6; TIII: 28 mexická populácia	GPIIIa; rs5918	nebol nájdený významný rozdiel medzi skúmanými populáciami
Kubisz P, et al., 2010 (17)	128 pacientov vs. 137 kontrol muži: 42; ženy: 86 TI: 35; TII: 91; TIII: 2 biela rasa	GAS6; rs8191974	nebol nájdený významný rozdiel medzi skúmanými populáciami; alela G sa častejšie vyskytovala pri SPS typ II
Kotuličová D, et al., 2012 (18)	77 pacientov vs. 77 kontrol TI: 22; TII: 54; TIII: 1 biela rasa SPS s venóznou trombózou	GP6; rs1654410 rs1671153 rs1654419 rs11669150	rs1613662 a rs1654419 sa významne častejšie vyskytujú v populácii so SPS; rs1671153 a rs1654419 sa významne častejšie vyskytujú pri SPS typ II
Kubisz P, et al., 2012 (19)	71 pacientov vs. 77 kontrol muži: 24; ženy: 47 TI: 17; TII: 52; TIII: 2 biela rasa SPS s NCMP	rs12610286 rs1654431	nebol nájdený významný rozdiel medzi skúmanými populáciami; rs12610286 sa významne častejšie vyskytujú pri SPS typ I
Sokol J, et al., 2012 (20)	27 pacientov vs. 42 kontrol muži: 0 TI: 7; TII: 20; TIII: 0 biela rasa SPS s spontánnym potratom	GP6 rs1654410 rs1671153 rs1654419 rs11669150 rs1613662 rs12610286 rs1654431 rs4281840 rs12981732 rs10417943 rs1671152 rs1654433 rs1671215 rs10418743 rs8113032	signifikantne častejší výskyt rs1671153, rs1654419, rs1613662, rs1671152, rs1654433 a rs1671215 u pacientov so SPS a anamnézou spontánného potratu
Sokol J, et al., 2013 (9)	27 pacientov vs. 42 kontrol muži: 0 TI: 7; TII: 20; TIII: 0 biela rasa SPS s spontánnym potratom	PEAR1 rs12041331 rs12566888 GAS6 rs7400002 rs1803628 rs8191974 rs9550270	signifikantne častejší výskyt rs12041331, rs12566888, rs9550270 u pacientov so SPS a anamnézou spontánného potratu

Vysvetlivky: GP – glykoproteín; GAS6 – growth arrest-specific 6; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda; SNP – jednonukleotidové polymorfizmy; SPS – syndróm lepivých doštičiek; T – typ

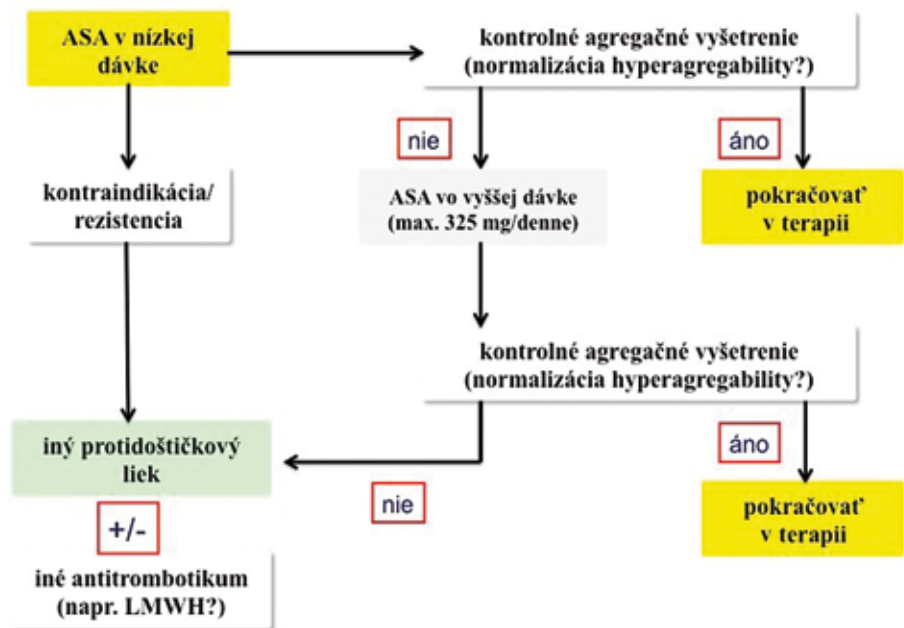
aj odlišné črty (čas výskytu trombózy, jej lokalizácia, spojenie s rizikovými faktormi a odpoveď na liečbu) (5).

SPS je ochorenie diagnostikované u pacientov s artériovou aj venóznou trombózou. Navyše, nie je nezvyčajné, ak sa obe trombotické udalosti vyskytujú u jedného pacienta alebo u jeho príbuzného. Avšak artériová trombóza má zrejme častejší výskyt, hlavne náhla cievna mozgová príhoda (NCMP) a koronárne syndrómy. V súbore 195 pacientov s nevysvetlenou trombózou našiel Bick 21 % pacientov s artériovou a 13,2 % pacientov s venóznou trombózou (2).

Trombózy sa vyskytujú prevažne v typických lokalizáciách. V prípade venózne trombózy ide

často o hlbokú venóznou trombózu (HVT) dolných končatín; v prípade artériového postihnutia sú to koronárne a cerebrálne artérie. Avšak, často pozorujeme aj trombózy v menej častých lokalitách, napríklad mozgové splavy, retinálne a placentárne cievy. Dokonca sa zistilo, že SPS má vedúce postavenie v prípade atypickej lokalizácie trombózy. V prípade retinálnej vaskulárnej trombózy je to 50 % pacientov a v prípade opakovaných potratov až 16,2 % (2).

Prvá trombotická príhoda sa vyskytuje v pomerne mladom veku (tretia a štvrtá dekáda života). Nie je výnimkou ani detský vek. Postihnutí jedinci majú v tomto období len málo získaných rizikových trombotických faktorov. U žien sa

Obrázok 1. Algoritmus liečby SPS (upravené podľa: Kubisz P, et al., 2013) (5)

Vysvetlivky: ASA – kyselina acetylsalicylová; SPS – syndróm lepiacich doštičiek

často klinicky manifestuje počas tehotenstva. V tomto období sa SPS spája s intrauterinnou rastovou retardáciou plodu, poruchami placentárnej vaskularizácie a potratmi. Z jednej štúdie vyplýva, že u 351 žien s opakovaným potratom sa SPS vyskytol pomerne často. Identifikovaných bolo až 18,2 % žien so SPS (3).

Charakteristickou črtou SPS je progresia alebo opakovaný výskyt trombóz napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe (heparínom, kumarínom) (1, 2, 5).

V poslednom období je pomerne často hlásený kombinovaný výskyt SPS a inej dedičnej alebo získanej poruchy hemostázy (napríklad APS, FVL, PTM a APC-R) (6, 9). Podľa štúdie Andersena má až jedna tretina pacientov kombinovaný defekt (6). Profesor Ruiz-Argüelles prezentoval vo svojej štúdii podobné výsledky (9). Aj napriek nízkemu počtu pacientov v týchto štúdiách, je si dôležité uvedomiť význam komplexného testovania hemostázy. Pacienti s kombinovaným defektom sú vystavení vyššiemu riziku recidívy trombózy, a preto vyžadujú odlišný terapeutický prístup (5).

O dedičnom podklade SPS svedčí pozitívna rodinná anamnéza výskytu tromboembolických príhod u pokrvných príbuzných pacientov s SPS. V štúdiách sa však uvádza, že približne v prípade 1/3 pacientov so SPS je rodinná anamnéza negatívna. Preto sa zdá, že na riziko trombózy pri SPS vplyvajú aj iné faktory (napríklad perorálna antikoncepcia, fajčenie a stresujúce situácie). Pri stresovej situácii u pacientov so SPS často pozorujeme zvýšený výskyt trombóz (11).

Liečba SPS

Štúdie ukázali, že antiagregačná liečba je účinná v liečbe aj v profylaxii trombózy pri SPS. Napriek veľkej rôznorodosti antiagregačných liekov je liekom prvej voľby kyselina acetylsalicylová (ASA) (11, 12). U väčšiny pacientov je liečba nízkou dávkou ASA (80 – 100 mg) účinná a bezpečná. U pacientov, u ktorých sa nedostane dostatočná odpoveď, môžeme dávku ASA eskalovať až na 325 mg/denno. V prípade rezistencie alebo kontraindikácie ASA môžu byť použité aj iné antiagregancie (najlepšie ADP inhibítory) (11).

Liečba pacientov so SPS v kombinácii s inými trombofilnými stavmi je problematická. V závislosti od typu defektov sa často vyžaduje kombinácia antiagregačnej látky s LMWH alebo antagonistom vitamínu K. Neexistujú žiadne univerzálne odporúčania. Liečba je preto výhradne individuálna (13, 14), pozri obrázok 1.

Podakovanie: Táto práca bola podporená grantom UK/271/2015 a projektom „Zvýšenie možnosti kariérneho rastu vo výskume a vývoji v oblasti lekárskeho vied“, ITMS kód projektu: 26110230067 spolufinancovaným zo zdrojov EÚ a Európskeho sociálneho fondu.

Literatúra

- Mammen EF. Ten years' experience with the „Sticky platelet syndrome“. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1995;1:66–72.
- Bick RL. Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1998;4:77–81.

- Bick RL, Hoppensteadt D. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005;11(1):1–13.
- Kubisz P, Staško J, Dobrotová M, et al. Hematológia a transfuziológia. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s.; 2006.
- Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky Platelet Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:674–683.
- Andersen JA. Report: bleeding and thrombosis in women. *Biomed Progress.* 1999;12:40.
- Staško J, Bartošová L, Mýtník M, Kubisz P. Are the platelets activated in sticky platelet syndrome? *Thromb Res.* 2011;128(1):96–97.
- Santimone I, Gemmati D. Sticky Platelet Syndrome and the Role of Glycoprotein receptors: A Review of Literature. *J Blood Disorders Transf.* 2013;4:1–6.
- Sokol J, Biringer K, Skerenova M, et al. Different models of inheritance in selected genes in patients with sticky platelet syndrome and fetal loss. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(3):330–335.
- Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdés-Tapia P, et al. Primary thrombophilia in Mexico: A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol.* 2005;78(1):21–26.
- Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(4):361–365.
- Bick RL. Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1998;4:77–81.
- Chaturvedi S, Dzieczkowski JS. Protein S deficiency, activated protein C resistance and sticky platelet syndrome in a young woman with bilateral strokes. *Cerebrovasc Dis.* 1999;9(2):127–130.
- Bojalian MO, Akingba AG, Andersen JC, et al. Sticky platelet syndrome: an unusual presentation of arterial ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(5):e1–e6.
- Kubisz P, Ivanková J, Holly P, et al. The glycoprotein IIIa PL(A1/A2) polymorphism – a defect responsible for the sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(1):117–119.
- Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Camacho-Alarcón C, et al. Primary thrombophilia in Mexico IX: the glycoprotein IIIa PL(A1/A2) polymorphism is not associated with the sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;19(6):689–692.
- Kubisz P, Bartošová L, Ivanková J, et al. Is Gas6 protein associated with sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16(6):701–704.
- Kotuličová D, Chudý P, Škereňová M, et al. Variability of GP6 gene in patients with sticky platelet syndrome and deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(6):543–547.
- Kubisz P, Ivanková J, Škereňová M, et al. The prevalence of the platelet glycoprotein VI polymorphisms in patients with sticky platelet syndrome and ischemic stroke. *Hematology.* 2012;17(6):355–362.
- Sokol J, Biringer K, Škereňová M, et al. Platelet aggregation abnormalities in patients with fetal losses: the GP6 gene polymorphism. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1170–1174.

MUDr. Juraj Sokol, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie JLF v Martine a UK v Bratislave
Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
juraj.sokol@jfm.uniba.sk

