

Vrodené trombofilné poruchy krvných doštičiek

MUDr. Lenka Bartošová, PhD., MUDr. Ivana Plameňová, PhD., MUDr. Jela Ivanková,
prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského
a Univerzitetnej nemocnice Martin

Pod pojmom trombocytopenia vo všeobecnosti rozumieme zníženie funkcie krvných doštičiek, často zároveň sprevádzané znížením ich počtu. Známe sú však aj poruchy trombocytov vedúce k ich hyperfunkcii, čo spôsobuje zvýšený sklon k trombóze u postihnutých jedincov. Vyskytujú sa pri mnohých patologických stavoch a v situáciách, kedy dochádza k nadmernej aktivácii trombocytov, ako je hypertenzia, fajčenie, diabetes mellitus, hyperlipidémia, prípadne chronické zápalové a nádorové ochorenia. Aktivácia trombocytov nastáva za týchto okolností zvyčajne sekundárne, na podklade poškodenia cievnej steny, zriedkavejšie ide o primárnu aktiváciu doštičiek látkami uvoľňovanými priamo zo zápalových a nádorových buniek. Z vrodených trombofilných porúch trombocytov je najčastejší syndróm lepičných doštičiek, menej známy je defekt Viedeň-Penzing (defekt lipooxygenázy) a polymorfizmy doštičkových glykoproteínových receptorov GPIIIa a GPIa.

Kľúčové slová: trombocytopenia, hyperfunkcia trombocytov, syndróm lepičných doštičiek, defekt Viedeň-Penzing, polymorfizmus GPIIIa a GPIa.

Hereditary thrombophilic platelet defects

Thrombocytopenia generally means decreased function of platelets often associated with their decreased count. Defects leading to platelet hyperfunction and increased tendency to thrombosis are also known. They appear in many pathological conditions and situations such as hypertension, smoking, diabetes mellitus, hyperlipidaemia or chronic inflammatory and oncological diseases. Platelet activation is usually secondary in these states, due to vessel wall impairment, rarely is primary caused by substances released from inflammatory and tumour cells. Sticky platelet syndrome is the most common hereditary thrombophilic platelet defect; Wien-Penzing defect and polymorphisms of platelet glycoprotein receptors GPIIIa and GPIa are rare.

Key words: thrombocytopenia, platelet hyperfunction, sticky platelet syndrome, Wien-Penzing defect, polymorphisms of GPIIIa and GPIa.

Vask. med., 2011, 3 (1): 18–20

Syndróm lepičných doštičiek

Termín **syndróm lepičných doštičiek** (*sticky platelet syndrome* – SPS) bol po prvýkrát použitý v roku 1983 na 9. medzinárodnej konferencii o náhlej cievnej mozgovej príhode a mozgovej cirkulácii v Arizone. Ide o **vrodenú, autozomálne dominantne dedičnú trombocytopeniu**, charakterizovanú **zvýšenou agregáciou trombocytov po podprahových koncentráciách adenosín-difosfátu (ADP) a adrenalínu**. Po rezistencii na aktivovaný proteín C sa považuje za druhý najčastejší vrodený trombofilný stav a vôbec prvý najčastejší spojený s tepnovou trombózou. V súčasnosti je

štandardnou súčasťou trombofilného skríningu u pacientov po prekonaní tepnovej trombózy v mladom veku (do 35 rokov), bez prítomnosti artériového ochorenia vedúceho k trombóze, predovšetkým v súvislosti so stresujúcimi okolnosťami, prípadne pri progresii či opakovanom výskyte žilových trombóz aj napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe.

Stanovenie diagnózy

Stanovenie diagnózy SPS sa zakladá na **vyšetrení stupňa agregácie trombocytov indukovanvej adrenalínom a adenosín-difos-**

fátom (ADP). Vyšetrenie sa uskutočňuje pomocou agregometra, ktorý sleduje zmenu transmisie svetla vo vyšetrovanej vzorke v závislosti od stupňa agregácie počas piatich minút. Podľa Mammena sa používajú tri podprahové koncentrácie obidvoch induktorov. Ako vzorka sa používa plazma bohatá na trombocyty. Stupeň agregácie doštičiek v % sa porovnáva s referenčnými hodnotami (tabuľka 1). Pred vyšetrením je nevyhnutné prerušiť liečbu protidoštičkovými liekmi minimálne na 7 – 10 dní. Podľa toho, ktorý z induktorov vyvoláva doštičkovú hyperagregabilitu, sa **SPS klasifikuje na tri typy**:

- **SPS typ I.** – zvýšená agregácia po obidvoch induktoroch;
- **SPS typ II.** – zvýšená agregácia len po adrenalíne, je najčastejší;
- **SPS typ III.** – zvýšená agregácia len po ADP, vyskytuje sa raritne (1, 2, 3).

Riziko trombózy

Laboratórne dokázaná **hyperagregabilita trombocytov** môže viesť **k zvýšenému riziku tepnovej alebo žilovej trombózy**. Ku vzniku trombózy sú nevyhnutné niektoré tzv. spúšťače.

Tabuľka 1. Referenčné hodnoty stupňa agregácie (NCHT a KHaT JLF UK a UNM, Martin).

agregácia po ADP	koncentrácia ADP	referenčné hodnoty
	koncentrácia 2,3 $\mu\text{mol/l}$	20 – 60%
	koncentrácia 1,2 $\mu\text{mol/l}$	11 – 23%
	koncentrácia 0,6 $\mu\text{mol/l}$	3 – 10%
agregácia po EPI	koncentrácia EPI	referenčné hodnoty
	koncentrácia 11 $\mu\text{mol/l}$	20 – 60%
	koncentrácia 1,1 $\mu\text{mol/l}$	11 – 30%
	koncentrácia 0,55 $\mu\text{mol/l}$	8 – 15%

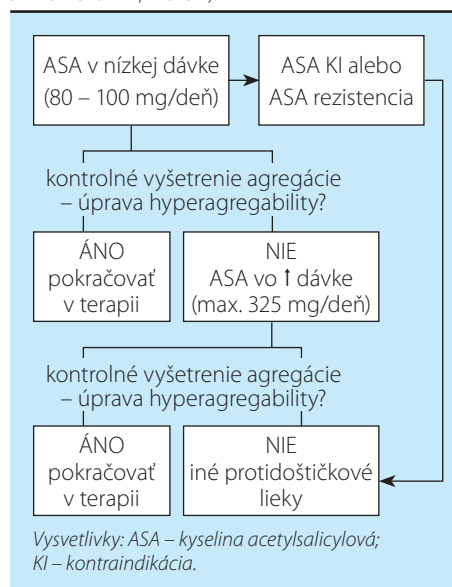
Vysvetlivky: ADP – adenosín-difosfát; EPI – adrenalín.

V prípade SPS sa za významný vyvolávajúci faktor považuje závažný stres. Najčastejšie sa SPS manifestuje ako náhla cievna mozgová príhoda a tranzitórne ischemické ataky, infarkt myokardu alebo angina pectoris, prípadne trombóza retinálnych ciev (prechodná alebo trvalá) alebo periférnych tepien. Hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia sú menej časté. Po antifosfolipidovom syndróme je SPS druhým najčastejším trombofilným stavom, ktorý zapríčiňuje syndróm straty plodu. Opisuje sa aj familiárny výskyt migrenózných bolestí hlavy, vyskytlo sa niekoľko prípadov straty obličkových štepov u transplantovaných pacientov či vaskulitída typu livedo reticularis. SPS bol dokázaný aj ako veľmi častý stav u pacientov s AIDS a nevyšetreným infarktom myokardu, ktorí boli na antiretrovírusovej liečbe dlhšie ako 6 mesiacov (3, 4, 5, 6, 7, 8).

Liečba

Liečba SPS kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v dávke 100 mg denne má byť celoživotná. U väčšiny pacientov doštičkovú hyperagregabilitu normalizuje, a tým chráni pred možnou recidívou trombotických príhod. Po začatí liečby je potrebné overiť jej účinnosť opakovaným agregometrickým vyšetrením. V zriedkavých prípadoch musí byť dávka ASA zvýšená až na 325 mg denne. V prípade tzv. ASA-rezistencie alebo pri intolerance ASA je vhodné použiť antagonisty ADP-receptora, prípadne inhibitory receptora GP IIb/IIIa. Po prerušení liečby SPS dochádza opätovne k laboratórnemu, eventuálne aj klinickému prejavu trombofilie (1, 3). Vzhľadom na typ dedičnosti je potrebné vyšetriť pokrvných rodinných príslušníkov pacientov s SPS (rodičia, súrodenci, deti). Aj u asymptomatických jedincov sa odporúča proti-

Obrázok 1. Algoritmus liečby SPS (NCHT a KHaT JLF UK a UNM, Martin).



doštičková profylaxia kyselinou acetylsalicylovou v agregometricky overenej dávke. Algoritmus liečby SPS je uvedený na obrázku 1.

Genetický podklad

Genetický podklad SPS stále nie je objasnený. Uvažuje sa o defekte jedného alebo viacerých povrchových glykoproteínových (GP) doštičkových receptorov, ktorý vedie k ich zvýšenej citlivosti na indukto a následne k abnormálnej agregácii. Sledoval sa polymorfizmus $PI^{A1/A2}$ GP IIb/IIIa, pri ktorom môže byť doštičková agregácia indukovaná nižšími koncentraciami ADP a adrenalínu a polymorfizmus C807T GPIa, ktorý vedie k zvýšenej adhezivite trombocytov na kolagén I. typu. Príčinný vzťah týchto polymorfizmov k SPS sa zatiaľ jednoznačne nepotvrdil (9, 10). Ukazuje sa však, že abnormalita GPIa/IIa by mohla mať význam v niektorých postihnutých rodinách (11). Význam polymorfizmu GAS-6 proteínu v exóne 8 (GAS-6 c. 834 + 7G > A) sa pozoroval u pacientov s NCMP. Zaznamenal sa znížený výskyt alely A, ktorá má protektívnu úlohu pred vznikom trombózy. V skupine pacientov s SPS a zdravých kontrol v našej populácii sa však rozdiel v zastúpení alely A nedokázal, preto pravdepodobne neexistuje vzťah Gas6 polymorfizmu ku vzniku trombózy pri SPS (12, 13). Ako sľubné sa v súčasnosti zdá genetické vyšetrenie GPVI, ktorý má centrálné miesto v komplexe procesov aktivácie, agregácie a degranulácie trombocytov. Na definitívne závery sú však potrebné ďalšie štúdie (14).

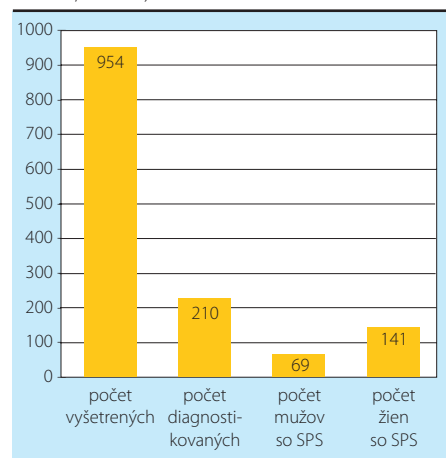
Výsledky Národného centra hemostázy a trombózy

Doposiaľ bolo v laboratóriu **Národného centra hemostázy a trombózy** (NCHT) v Martine diagnostikovaných **210 pacientov s SPS**, čo predstavuje 22,1 % agregometricky vyšetrených jedincov, u ktorých sa realizoval trombofilný skrining pre podozrenie na vrodený trombofilný stav. Z nich je 69 (33 %) mužov a 141 (67 %) žien (graf 1). Klinicky sa SPS prejavil ako tepnová trombóza v 109 (52 %) prípadoch, žilová trombóza sa vyskytovala menej často – u 75 (36 %) pacientov. Na opakovanú stratu plodu trpelo 29 (14 %) pacientok. V troch prípadoch sa vyskytli aj tepnové, aj žilové trombózy (graf 2).

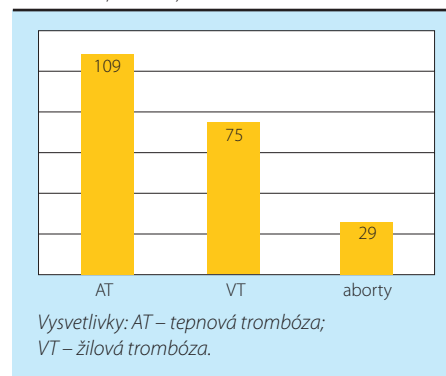
Defekt trombocytov Viedeň-Penzing

Defekt trombocytov Viedeň-Penzing je zriedkavá a málo známa trombocytopenia opísaná v roku 1990 Sinzingerom u mladých pacientov s infarktom myokardu. Ide o **vrodenú poru-**

Graf 1. Prevalencia SPS v trombofilnej populácii a v závislosti od pohlavia (NCHT a KHaT JLF UK a UNM, Martin).



Graf 2. Klinické prejavy SPS (NCHT a KHaT JLF UK a UNM, Martin).



chu doštičkovej lipooxygenázy, čo spôsobuje chybný metabolizmus kyseliny arachidónovej v trombocytoch. Meranie agregácie trombocytov je v norme aj napriek tomu, že dochádza k vysokej produkcii tromboxánu A_2 . Vzniknutá hyperfunkcia trombocytov tak môže klinicky vyústiť do trombotických komplikácií (15).

$PI^{A1/A2}$ polymorfizmus GP IIIa

GP IIIa je súčasťou komplexu povrchového doštičkového receptora GP IIb/IIIa, ktorý slúži predovšetkým ako receptor pre fibrinogén a je teda kľúčovým glykoproteínom v doštičkovej agregácii. **Polymorfizmus GP IIIa $PI^{A1/A2}$** nastáva zamenou aminokyseliny leucínu (alela PI^{A1}) za prolín (alela PI^{A2}) na 33. mieste GP IIIa. V prítomnosti tohto polymorfizmu bolo dokázané zvýšené riziko artériových trombóz, predovšetkým infarktu myokardu a restenóz po revaskularizačných zákrokoch. U nositeľov PI^{A2} alely môže byť doštičková agregácia indukovaná nižšími koncentraciami ADP a adrenalínu v porovnaní s nositeľmi alely PI^{A1} (9, 16, 17, 18).

C807T polymorfizmus GPIa

GPIa/IIa sprostredkuje adhéziu trombocytov na kolagén I. typu. **Polymorfizmus GPIa**

C807T vzniká zámennou aminokyseliny cytozínu (alela C) za tymidín (alela T) v pozícii 807 molekuly génu pre GPIa. Protrombogénny potenciál doštičiek nesúcich tento polymorfizmus vyplýva zo zvýšenej expzie GPIa/IIa, ktorá vedie k zvýšenej adhezivite trombocytov na kolagén I. typu. Klinickým korelátom tohto polymorfizmu je častejší výskyt infarktu myokardu u pacientov mladších ako 62 rokov (18, 19).

Záver

Na vrodené trombofilné trombocytópatie a predovšetkým na SPS sa má myslieť u každého pacienta, ktorý prekoná neobjasnenú tepnovú trombozú v mladom veku, prípadne atypickú žilovú trombozú, vrátane trombozy na antikoagulačnej terapii a u pacientok s opakovanou stratou plodu. Liečba SPS kyselinou acetylsalicylovou je v podstate nenáročná. Jej prínosom je však významné zníženie rizika možnej recidívy trombozy.

Publikácia bola vytvorená realizáciou projektu „Centrum excelentnosti pre perinatologický výskum CEPV I a CEPV II“ na základe podpory operačného programu Výskum a vývoj, financovaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja (ITMS 26220120016 a26220120036).

Literatúra

1. Bick RL. Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1998; 4: 77–81.
2. Mammen EF, Barnhart MJ, Selik NR, Gilroy J, Klepach GL. „Sticky platelet syndrome“: A congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis? *Folia Haematol, Leipzig* 1998; 115: 361–365.
3. Mammen EF. Ten years' experience with the „Sticky platelet syndrome“. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1995; 1: 66–72.
4. Bick RL, Hoppensteadt D. Recurrent miscarriage syndrome due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 1–13.
5. Mühlfeld AS, Ketteler M, Schwamborn K, et al. Sticky platelet syndrome: an underrecognized cause of graft dysfunction and thromboembolic complications in renal transplant recipients. *Am J Transplant*, 2007; 7: 1865–1868.
6. El-Amm JM, Andersen J, Gruber SA. Sticky platelet syndrome: a manageable risk factor for posttransplant thromboembolic events. *Am J of Transplantation* 2008; 8: 465.
7. Lewerenz V, Burchardt T, Büchau A, et al. Livedoid vasculopathy with heterozygous factor V Leiden mutation and sticky platelet syndrome. *Hautarzt* 2004; 55: 379–381.
8. Lopez HC, Cisneros LN, Perez ST, Rodriguez JC, Cruz AM. Sticky platelet syndrome in patients with AIDS: a cross-sectional study. *J Int AIDS Soc* 2008; 11 (1): P104.
9. Kubisz P, Ivanková J, Holly P, et al. The glycoprotein IIIa PLA1/A2 polymorphism – a defect responsible for Sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2006; 12: 117–119.
10. Kubisz P, Musial J, Staško J, et al. Sticky platelet syndrome (SPS) and platelet glycoprotein polymorphisms. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5 (2):15. XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Geneva, 6–12.7. 2007.

11. Bartošová, L, Dobrotová M, Holly P, et al. Syndróm lepiých doštičiek – jeho diagnostika a liečba. *Lekársky obzor* 2008; 7–8: 318–322.
12. Muñoz X, Obach V, Hurtado B, et al. Association of specific haplotypes of GAS6 gene with stroke. *Thromb Haemost* 2007; 98(2): 406–412.
13. 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.
14. Ivanková J, Škereňová M, Dobrotová M. Sticky platelet syndrome a polymorfizmy génu GPVI. *Vaskulárna medicína* 2010; 2(3): 44. XVII. Slovensko-česká konferencia a hemostáza a tromboze, Martin, SR, 20. –22.5. 2010.
15. Sinzinger H, Kaliman J, O'Grady J. Platelet lipooxygenase defect (Wien-Penzing defect) in two patients with myocardial infarction. *Am J Hematol* 1991; 36(3): 202–205.
16. Kastrati A, Schomig A, Seyfarth M, et al. PLA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 1005.
17. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. Platelet GP IIIa PLA2 polymorphism displays different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000, 101: 1013.
18. Staško J, Holly P, Dobrotová M, Kubisz P. Vrodené a získané trombofilné stavy – 2. časť. *Interná med* 2009; 9(2): 71–75.
19. Inbal A, Freimark D, Modan B, et al. Synergistic effects of prothrombotic polymorphism and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males. *Blood* 1999; 93: 2186–2190.

MUDr. Lenka Bartošová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Martin Kollárova 2, 036 59 Martin bartosova@jfmec.uniba.sk



Predplatné časopisu VASKULÁRNA MEDICÍNA na rok 2011

Nasledovné **ZASTREŠUJÚCE ODBORNÉ SPOLOČNOSTI** časopisu **VASKULÁRNA MEDICÍNA** svojim členom predplatné na rok 2011 kolektívne uhradia a všetci riadni členovia budú **dostávať časopis ZADARMO:**

- Slovenská angiologická spoločnosť SLS
- Slovenská spoločnosť cievnnej chirurgie SLS
- Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombozú
- Pracovná skupina kardiovaskulárnej a intervenčnej rádiológie pri Slovenskej rádiologickej spoločnosti SLS

Prosíme preto členov týchto spoločností, aby vydavateľstvu SOLEN predplatné na časopis VASKULÁRNA MEDICÍNA na rok 2011 **individuálne neuhrádzali.**

SOLEN im poskytne aj výhodu pre predplatiteľov – voľný prístup do archívu časopisov na www.solen.sk. Ďakujeme.

Redakcia a editori odborného časopisu
VASKULÁRNA MEDICÍNA

