

Veletrhy Brno | 6.–9. května **2018**  
**XXVI. VÝROČNÍ SJEZD**  
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI



Trombotické Centrum



# Trombofílie z hlediska personalisované medicíny

Zuzana Kovářová Kudrnová, Jan Kvasnička

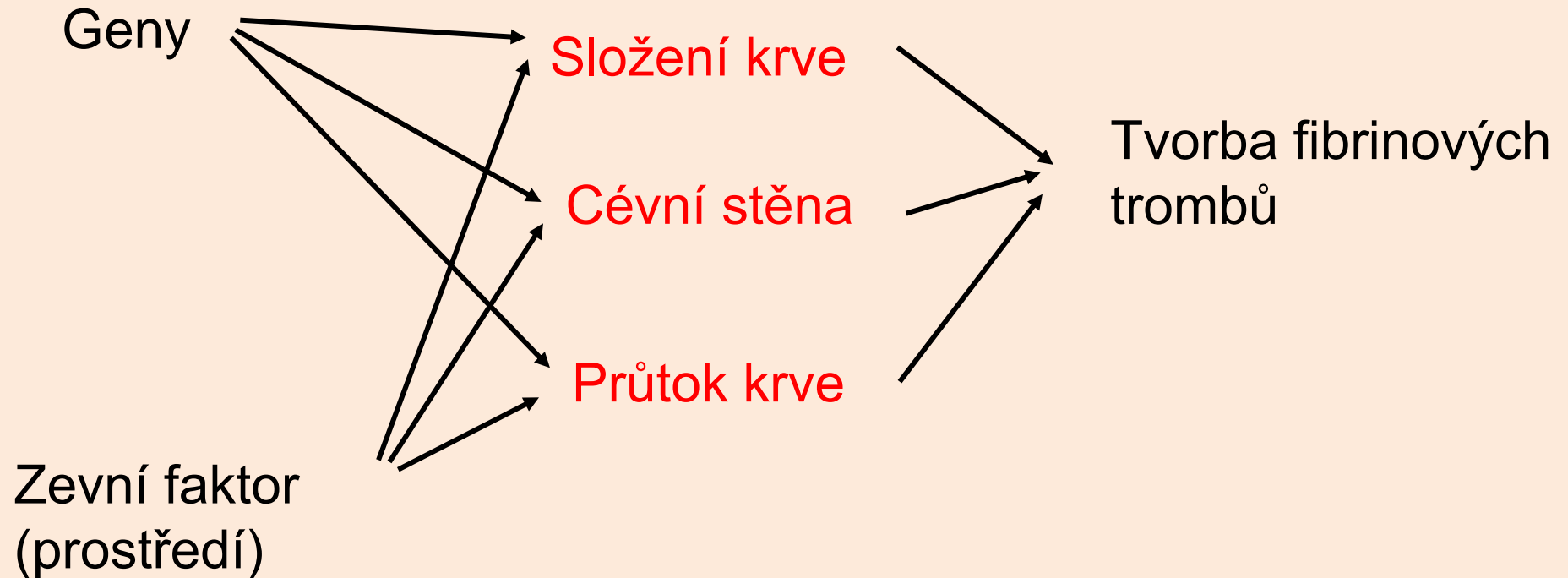
Trombotické centrum VFN Praha



# ŽTE – Epidemiologie a Etiologie

- ŽTE je 3.nejčastější příčina smrti z onemocnění KVS
- Na ŽTE umírají lidé v mladém věku, ačkoli se jedná o onemocnění PREVENTABILNÍ
- Incidence ŽT je asi 1,2 /1000 obyvatel/ a plicní embolie 0,6 /1000/1 rok
- výskyt němé PE až u 40–50 % nemocných s hlubokou žilní trombózou => incidence bude zřejmě vyšší
- Multifaktoriální onemocnění - genetické vlivy se však v etiopatogenezi uplatňují až v 70%

# Představy o trombogenezi na základě genetických vlivů a jejich ovlivnění



**TEN = multifaktoriální onemocnění**

# Dědičně podmíněné trombofilie

“klasické trombofilie,, od 1964 známe jako rizikový faktor TEN deficiency AT, PC, PS, od roku 1994 geneticky stanovené trombofilie FVL a FII

všechny byly zjištěné na základě **studia v rodinách se zvýšeným výskytem TEN.**

# deficit antitrombinu

- riziko ŽT zvyšuje 10x
- výskyt v populaci 0,02 % , u ŽT v 1 %
- snížení v graviditě, OC, HRT (estrogeny), při hepatopatii, nefrotickém sy, sepsi
- zjištěno 92 různých mutací
- metoda detekce : aktivita – chromogenní test

# deficit proteinu C

- je již známo 160 mutací genu PC
- při deficitu PC je riziko ŽT 10 x vyšší
- v populaci se vyskytuje v 0,2–0,4 % osob, je zjistitelný u 3 % nemocných se ŽT
- metoda detekce : aktivita - chromogenní test

# deficit proteinu S

- deficit PS je nalézán asi u 1–5 % ŽT
- zvyšuje 5-10x riziko ŽT
- **volný PS se snižuje při zánětu (vázána na C4BP),**  
po estrogenech (gravidita, OC)
- metoda detekce: aktivita - chromogenní test

# **FVL -rezistence na aktivovaný protein C**

- je způsobena bodovou mutací FV se záměnou argininu v pozici 506 za glutamin (FV R506Q) –  
**Factor V Leiden**
- výskyt u osob s ŽT ~ 40%
- riziko vzniku ŽT zvyšuje 2-3x, O.R. 5-9
- metoda detekce : PCR



# mutace protrombinu 20210 G>A

- porucha kontroly translace mRNA  
na produkováný protein = **hladina FII > 130%**
- výskyt u ŽT 6%
- riziko vzniku ŽT se zvyšuje 2-3x, O.R. 3,17
- Laboratorní metoda detekce : PCR

## Faktor V Leiden (1691G>A) a Faktor II (20210G>A)

- výskyt v české populaci

<b>FVL (1691 G&gt;A)</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
<b>n =</b>	<b>2637</b>	
<b>HET</b>		<b>8,15 %</b>
<b>HOM</b>		<b>0,11 %</b>
<b>Neg (wild type )</b>		<b>91,73 %</b>
<b>F II (20210G &gt;A)</b>	<b>Počet</b>	<b>%</b>
<b>n =</b>	<b>2637</b>	
<b>HET</b>		<b>2,24 %</b>
<b>HOM</b>		<b>0,07 %</b>
<b>Neg (wild type)</b>		<b>97,72 %</b>



**Kdy je potřeba vyšetřovat tyto trombofilní mutace ?**

**A je to ekonomicky výhodné?**

**Odpověď dává :**

- **Studie TREATS ( The Thrombosis: risk and economic assessment of trombophilia screening study),  
I.A.Greer et al, N.H.S. programme UK,  
2006.**

**<http://www.hta.ac.uk>**

# Perorální kombinovaná kontracepce

- **signifikantní asociace s ŽT byly nalezeny:**
  1. **s FVL (O.R. 15,62)**
  2. **s deficitem**
    - AT (O.R. 12,6)**
    - PC (O.R. 6,33)**
    - PS (O.R. 4,88)**
  3. **s mutací FII G 20210 A (O.R. 6,09)**

# Těhotenství – asociace s ŽT

1. s FVL (homozygot O.R. 34,4, heterozygot O.R. 8,32)
2. s F II G 20210 A (homoz. O.R. 23,89, heteroz. O.R. 6,8)
3. s deficitem AT (O.R. 4,69)
4. s deficitem PC (O.R. 4,76)
5. s deficitem PS (O.R. 3,19)

**žádná ale s MTHFR C677T homozygot (O.R. 0.75) !**

# Těhotenství - asociace s potraty

- 1. FVL homozygot (O.R. 6,25)  
heterozygot (O.R. 1,59)**
- 1. FII homozygot (O.R. 2,49)**
- 2. PC deficit (O.R. 2,29)**
- 3. ACLA (O.R. 3,4), LA (O.R. 2,97)**

# Kdy je dle TREATS vhodné vyšetření trombofilie ?

Jako **selektivní** vyšetření v rizikových situacích :

- zahájení O.C. ( HRT)
- v těhotenství ( opakované potraty, preeklampsie )

**při pozitivní rodinné nebo osobní anamnéze TEN,  
event. komplikací v graviditě**



# Další trombofilie:

polymorfismy se statisticky významným rizikem vzniku TEN – **metaanalýza** publikovaných studií do r. 2009 – sledováno 29 SNP v celkovém souboru ~ 120 000 TEN a 180 000 kontrol

Gohil R. et al., Thromb Haemost 2009; 102:360-370.

- Mimo FVL a FII splnil těsně podmínku klinicky významné asociace (O.R. > 1,5) jen **PAI-1 4G/5G (O.R. 1,62)**

# Polymorfismus PAI-1 (4G/5G)

- výskyt v české populaci

PAI-1 (4G/5G)	Počet	%
n =	2637	
4G/4G		31,02 %
4G/5G		48,86 %
5G/5G		20,12 %

# identifikace dalších SNP spojených s trombofilií (2005 - 2014)

## STUDIE GWAS (Genome-wide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease)

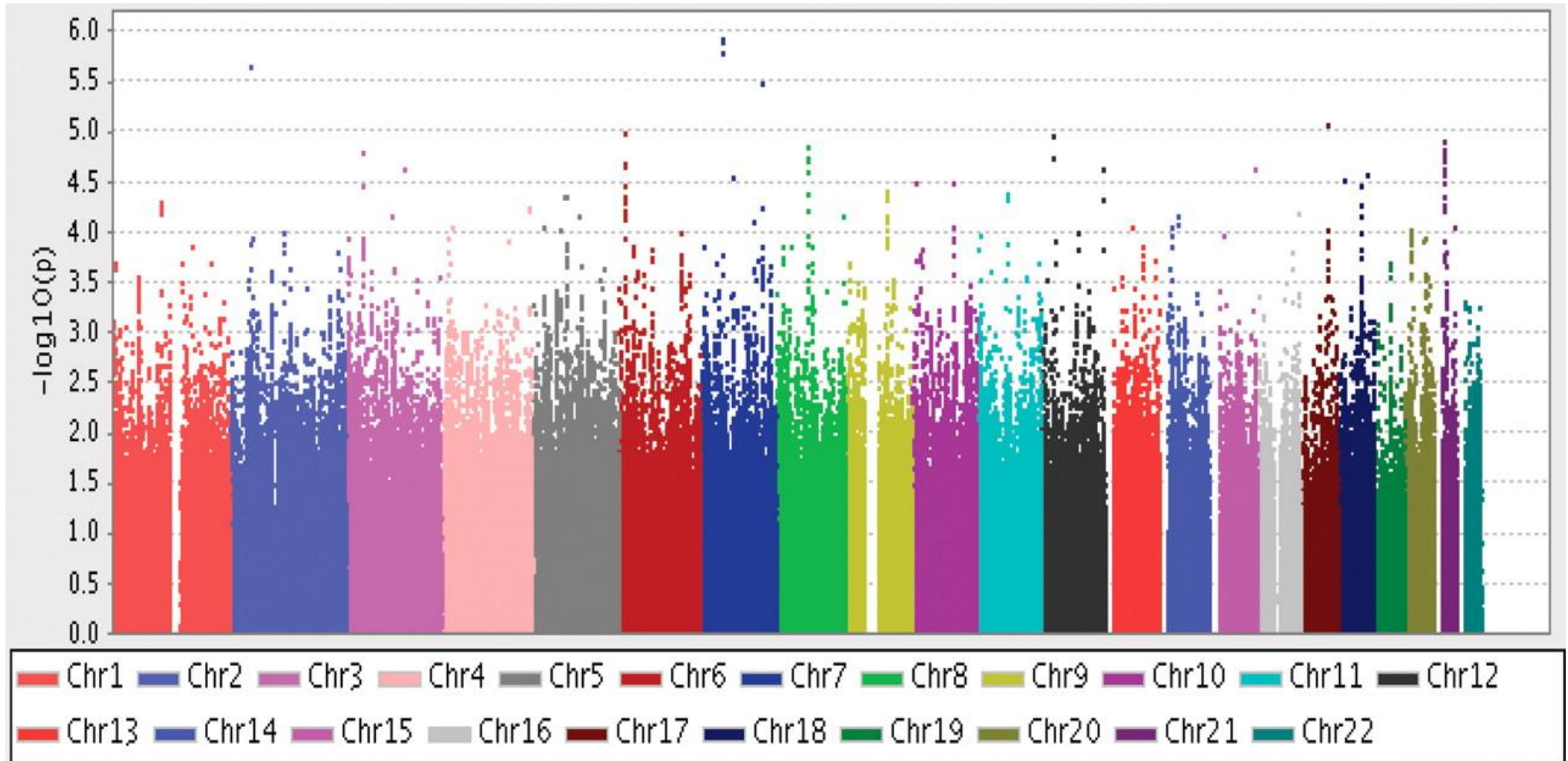
- Metody : **case – control** srovnání s využitím čipů s tisíci navázanými oligonukleotidy k identifikaci SNP v DNA zkoumaného jedince.
- Vyšetřují se kohorty s velkými počty pacientů a kontrol (10 000 a více).

### **asociace nových SNP s TEN :**

- **rs13146272 v genu CYP4V2** (O.R. 1,24; frekvence rizik. alely 0,64) (FXI↑)
- **rs2227589 v genu SERPINC1** (O.R. 1,29; frekvence rizik. alely 0,10) ( AT↓)
- **rs1613662 v genu GP6** (O.R. 1,15; frekvence rizik. alely 0,84)

(Bezemer I, JAMA 2008; 299: 1306-1314)

GWAS – výsledek -„manhattan plot“ - hledají se asociace s většinou signálů v určité oblasti chromozomů



# **Studie : významné asociace polymorfismů s TEN – pacienti z registru TC VFN a kontrolní soubor zdravých osob z Prahy a Středočeského kraje 1.LF**

- 1. asociace FVL, m F II, PAI-1 4G/5G a nových polymorfismů z GWAS studií:
  - SERPINE1, GP6 a CYP4V2 s TEN
- 2. asociace polymorfismů MTHFR 677 a 1298 s TEN a její recidivou.

# Pacienti s TEN – Registr TC VFN 2014

Pacienti s TEN	Počet	%
Muži	781	32.97
Ženy	1588	67.03
Celkem	2369	100.00

# Lokalizace TEN – Registr TC VFN 2014

Lokalizace TEN	Pacienti s TEN (n = 2369)
ŽT HK	3,00 %
ŽT DK distální	46,10 %
ŽT DK proximální	37,27 %
ŽT ostatní	2,28 %
PE	28,24 %

# Příčiny TEN – Registr TC VFN 2014

Příčiny TEN	Pacienti s TEN (n = 2369)
Úraz nebo operace	30,65 %
Cestování po zemi nebo letadlem	8,74 %
Antikoncepce (OC), hormonální léčba	35,71 %
Kombinace: úraz, operace + OC	8,90 %
Kombinace: cestování + OC	3,75 %
Gravidita, šestinedělí	8,06 %
Dehydratace	2,15 %
Idiopatická TEN	30,64 %



# Asociace polymorfismů s výskytem TEN (Registr TC VFN 2014)

GEN	SNP (dbSNP ID)	Riz. alela	Prevalence v ČR (n=1460)	Pacienti s TEN (n=2369)	Porovnání Chi-Square	OR
			Frekvence rizikové alely		p-value	
<b>F5 (Leiden)</b>	Arg534Gln (rs6025)	A	<b>0,045</b>	<b>0,198</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>5,19</b>
<b>F2</b>	20210G>A (rs1799963)	A	<b>0,013</b>	<b>0,045</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,40</b>
SERPINE1 (PAI-1)	4G/5G (rs1799889)	4G	<b>0,557</b>	<b>0,558</b>	<b>0,914</b>	<b>1,01</b>
GP6	Ser219Pro (rs1613662)	A	<b>0,873</b>	<b>0,879</b>	<b>0,435</b>	<b>1,05</b>
SERPINC1 (AT)	IVS+141G>A (rs2227589)	A	<b>0,111</b>	<b>0,121</b>	<b>0,214</b>	<b>1,09</b>
<b>CYP4V2</b>	Lys259Gln (rs13146272)	A	<b>0,652</b>	<b>0,682</b>	<b>0,007</b>	<b>1,14</b>

# Asociace polymorfismů s idiopatickou TEN (registr TC VFN 2013 )

GEN	SNP (dbSNP ID)	Rizik. alela	Prevalence v ČR (n = 1460)	Pacienti - idiopatická TEN (n = 726)	Porovnání Chi-Square
			Frekvence rizikové alely		p-value
F5 (Leiden)	Arg534Gln (rs6025)	A	0,045	0,189	<0,001
F2	20210G>A (rs1799963)	A	0,013	0,047	<0,001
GP6	Ser219Pro (rs1613662)	A	0,877	0,874	0,767
SERPINC1 (AT)	IVS+141G>A (rs2227589)	A	0,113	0,124	0,264
CYP4V2	Lys259Gln (rs13146272)	A	0,652	0,681	0,042

# Asociace polymorfismů u pacientů s recidivou TEN (Registr TC VFN 2013)

GEN	SNP (dbSNP ID)	Rizik. alela	Prevalence v ČR (n = 1460)	Pacienti s recidivou TEN (n = 726)	Porovnání Chi-Square
			Frekvence rizikové alely		
<b>F5 (Leiden)</b>	Arg534Gln (rs6025)	A	<b>0,045</b>	<b>0,215</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>F2</b>	20210G>A (rs1799963)	A	<b>0,013</b>	<b>0,041</b>	<b>&lt;0,001</b>
GP6	Ser219Pro (rs1613662)	A	<b>0,877</b>	<b>0,888</b>	<b>0,767</b>
<b>SERPINC1 (AT)</b>	IVS+141G>A (rs2227589)	A	<b>0,113</b>	<b>0,137</b>	<b>0,024</b>
CYP4V2	Lys259Gln (rs13146272)	A	<b>0,652</b>	<b>0,675</b>	<b>0,149</b>

## Závěry studie – polymorfismy asociované s TEN

- Z trombofilních mutací byly s TEN asociovány pouze FVL, mFII a CYP4V2.
- **Risiko asociace s TEN je však pouze s FVL ( O.R. 5.19) a mFII (O.R. 3.4 ),**
- Risiko asociace s CYP 4V2 bylo nízké ( O.R. 1.1439), za významné je považováno risiko s O.R. > 1.5
- Polymorfismus MTHFR 677 nebo 1298 nehraje žádnou významnou roli v asociaci s výskytem TEN, nebo s její recidivou!!!

# TEN s non 0 ( A/A, B/B a AB) + FVL proti kontrole zdravých osob

The FREQ Procedure

Frequency Row Pct Col Pct	Table of FVL by STATUS			
	FVL	STATUS		
		KON	TEN	Total
0GG	2419 82.42 91.73	516 17.58 64.99	2935	
1GA	215 44.70 8.15	266 55.30 33.50	481	
2AA	3 20.00 0.11	12 80.00 1.51	15	
Total	2637	794	3431	

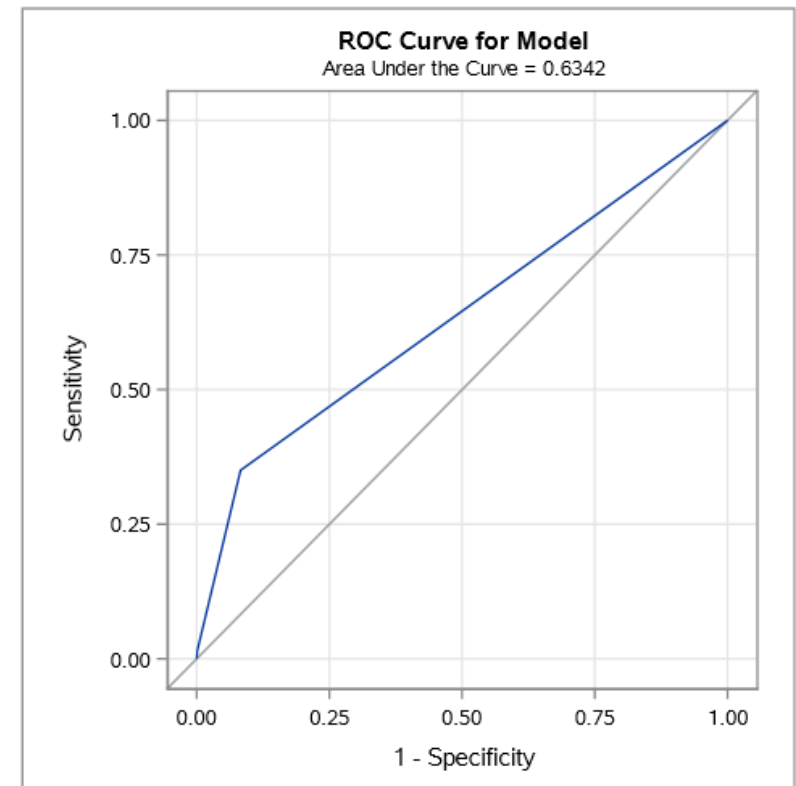
Statistics for Table of FVL by STATUS

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	2	357.9827	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	2	306.4160	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	356.6130	<.0001
Phi Coefficient		0.3230	
Contingency Coefficient		0.3074	
Cramer's V		0.3230	

Fisher's Exact Test	
Table Probability (P)	<.0001
Pr <= P	<.0001

Odds Ratio Estimates and Wald Confidence Intervals				
Effect	Unit	Estimate	95% Confidence Limits	
FVL 2AA vs 0GG	1.0000	18.752	5.273	66.686
FVL 1GA vs 0GG	1.0000	5.800	4.733	7.108

The LOGISTIC Procedure



# Krevní skupina 0 při mutaci FVL riziko TEN nesnižuje

- Kombinace nálezu FVL a non 0 zvyšuje riziko vzniku TEN, ale i při kombinaci FVL a krevní skupiny 0 je riziko (poměr šanci, ODDs ) vzniku TEN stále vyšší než 1,5.

# Konsensus ČSTH, ČHS, ČIS, ČSKB a SLG – doporučená genetická vyšetření u trombofilie

V praxi je z genetických testů zatím vhodné jen vyšetření FVL a FII 20210G>A.

Tato vyšetření mají být indikována selektivně:

- před zahájením užívání OC u žen s pozitivní OA nebo RA TEN
- u osob po prodělané TEN
- po opakovaných 3 potratech v 1. trimestru gravidity nebo u každé ztráty plodu po tomto období gravidity,
- u těhotných žen s OA nebo RA prodělané TEN nebo při těžkých formách preeklampsie, retardaci plodu a po abrupci placenty,
- z jiných indikací v TC

V TC (ÚHKT) je ve zdůvodněných případech povoleno ještě vyšetření dalších polymorfismů

Děkuji za pozornost

