proLékaře.cz | 16.11.2026

Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study

Susanne Holzhauer, Neil A. Goldenberg, Ralf Junker, et al.
Department of Pediatric Hematology/Oncology, Charité, Berlin, Germany; Department of Pediatrics, Section of Hematology/Oncology/BMT and the Mountain States Regional Hemophilia and Thrombosis Center, University of Colorado and the Children's Hospital, Denver, CO; Thrombosis and Hemostasis Unit, Department of Clinical Chemistry, University Hospital of Kiel & Lübeck, Kiel, Germany; et al.
Blood 16 August 2012, Vol. 120, No. 7, pp. 1510-1515

Žilní tromboembolismus (VTE) je multifaktoriální onemocnění, na němž se podílí jak faktory genetické, tak rizikové faktory získané. I když je dobře známo, že vrozená trombofilie (IT) zvyšuje riziko první VTE příhody, není oprávněn masový screening IT u zdravých osob vzhledem k celkově nízké incidenci VTE. Selektivní screening osob se zvýšeným rizikem VTE se jeví rozumnější. Je rovněž známo, že pozitivní VTE anamnéza v rodině, zvláště s časným začátkem v dětství, zvyšuje riziko VTE. Rozsah této souvislosti nebyl dobře stanoven. Zůstává nejasné, zda asymptomatičtí příbuzní pacientů s trombofilií by měli prospěch ze znalosti svého trombofilního stavu (Keeling D. Thrombophilia screening or screaming. J Thromb Haemost 2010; 8(6): 1191-1192). VTE je závažné onemocnění a může vest k dlouhodobé morbiditě nebo úmrtí. Hlavní cíle proto zahrnují (1) identifikaci podskupiny populace s rizikem a (2) prevenci u těchto osob.

Cílem této práce bylo proto zjistit vliv vrozené trombofilie (IT) na relativní a absolutní rizika první symptomatické žilní tromboembolické příhody (VTE) u členů rodiny dětí s první epizodou VTE.

Soubor, metody a výsledky. Od července 1996 do dubna 2010 bylo zařazeno do studie 206 donošených novorozenců a dětí ve věku do 18 roků s nově diagnostikovaným VTE onemocněním a jejich 667 příbuzných prvního a druhého stupně příbuzenství. Podmínkou zařazení pacientů bylo potvrzení VTE podrobnými zobrazovacími metodami. Kritéria vyřazení zahrnovala: chybění souhlasu k zařazení do studie, nepotvrzená paternita při osobním rozhovoru a DNK analýze každého případu a nedostupnost vzorků krve pro analýzu vrozené trombofilie. Standardní metody byly použity pro stanovení polymorfismů faktoru V (FV G1691A) a protrombinu (FII G20210A), aktivity antitrombinu (AT), proteinu C (PC)) a volného antigenu proteinu S (PS). U koagulačních testů byly za defekt považovány pouze hodnoty mimo 2SD průměru normativních hodnot závislých na věku.

Výsledky. Finální analýza se opírala o 533 (79,9 %) členů rodin prvního a druhého stupně příbuzenství (po vyřazení 101 členů z původně zařazených 667 příbuzných). Medián věku byl u 206 indexovaných pacientů s VTE při první atace 4 roky (rozmezí 1–18 roků) a u příbuzných 30 roků (rozmezí 0–59 roků). Příbuzní s vrozenou trombofilií (IT) se nelišili od těch bez IT z pohledu věku, pohlaví a BMI. K atace VTE došlo u 47 příbuzných osob; u 6 z nich v mladším věku než 18 roků. Vyvolávajícím podnětem jak u indexových pacientů, tak u příbuzných s VTR byly přechodné rizikové faktory, které je nekvalifikovaly pro primární tromboprofylaxi podle standardní lékařské péče. Podstatným výsledkem studie uvedeného souboru je stanovení (l) prevalence různých typů vrozené trombofilie u příbuzných, (2) distribuce IT podle kumulativní dlouhodobé incidence VTE, a (3) vlivu IT na riziko první VTE u příbuzných (srovnání přítomnosti nebo chybění IT dle Coxova regresního modelu). Relativní riziko první VTE bylo signifikantně vyšší u příbuzných s IT než u podskupiny bez IT (HR = 7,6; 95% CI, 4,0–14,5). K analýze pravdivosti, že tento efekt platí pro všechny typy IT, analyzovali autoři separátně efekt jednotlivých typů IT a kombinace vrozených rizikových faktorů. V tomto modelu měly největší riziko pro vznik VTE nosiči deficience proteinu C, proteinu S nebo antitrombin (HR = 25,7; 95% CI, 12,2–54,2; P < 0,001). Nosiči FV G1691 měli jen lehce vyšší riziko vzniku VTE proti osobám s žádnou IT. Tabulka vyjadřuje podrobně absolutní a relativní rizika pro VTE u příbuzných v závislosti na IT. Grafické znázornění doby přežití bez první příhody VTE (VTE event-free survival) ukazuje, jak velký je rozdíl v počtu let mezi nosiči deficience AT/ /PS/PC a kombinovaných IT proti osobám bez IT či nosičům FV G169 nebo FII G20210A. Autoři práce uvádějí v diskusi nejen určité limitace předložené analýzy, ale také pohledy na širší aspekty screeningu IT a tromboprofylaktické strategie. Nehledě na tyto limitace představuje tato práce nejrozsáhlejší studii příbuzných u pediatrických pacientů s VTE a je prvním systematickým šetřením absolutních rizik.

Závěr. Multicentrická studie členů rodin pediatrických pacientů s první epizodou žilního tromboembolismu při vrozené trombofili ukázala, že u příbuzných je signifikantně vyšší relativní riziko ve vztahu k přítomnosti vrozené trombofilní dispozice. Vzhledem k vysokému riziku při deficienci proteinu C, proteinu S a antitrombinu navrhují autoři provádět screening těchto forem hereditární trombofilie u dětí s tromboembolismem a jejich příbuzných. Budoucí studie jsou třeba pro stanovení bezpečné a účinné tromboprofylaktické strategie.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.