

## Souhrnné práce • Původní práce • Kazuistiky

### Kdy vyšetřovat vrozená trombofilní rizika u dětí?

**Blatný J.**

Oddělení dětské hematologie Fakultní nemocnice Brno

#### Souhrn

Incidence VTE u dětí v posledních 20 letech významně stoupá. Na základě publikovaných dat je však patrné, že vrozená trombofilní rizika sama o sobě jsou spojena s méně než 15 % VTE u dětí. Hrají tedy zřejmě daleko menší roli, než jsme se dříve domnívali. Autor kriticky shrnuje mezinárodní a česká národní doporučení zabývající se významem a indikací vyšetřování vrozených trombofilních rizik u dětí.

**Klíčová slova:** děti, trombóza, trombofilní rizika, hormonální antikoncepce

#### Summary

**Blatný J.:** Inherited prothrombotic risk factors in children – when to investigate?

Incidence of VTE in children has increased significantly over the past twenty years. Published data however suggest that inherited prothrombotic risk factors play a less significant role in paediatric venous thromboembolism than originally presumed. Inherited risk factors alone are deemed to be responsible for less than 15 % of VTE in children. Author critically reviews international as well as Czech national recommendations on the indication of inherited prothrombotic risk factors assesment in children.

**Key words:** children, thrombosis, prothrombotic risk factors, hormonal contraceptives

*Transfuze Hematol. dnes, 17, 2011, No. 2, p. 69–71.*

## Úvod

Venózní tromboembolická nemoc (VTE) je onemocnění s věkově vázanou incidencí, s nejnižším výskytem v dětství. Podle údajů Kanadského registru žilního tromboembolismu u dětí z počátku devadesátých let dvacátého století je incidence VTE 5,3/10 000 dětí přijatých do nemocnice (1). Z údajů publikovaných v posledních 10 letech však vyplývá, že tato incidence významně stoupá – v USA o cca 7 % ročně. Recentní publikace pak uvádí incidenci 35–55/10 000 dětí přijatých do nemocnice. V průběhu zhruba 20 let tedy incidence dětské VTE vzrostla desetkrát. O důvodu tohoto nárůstu můžeme spíše jen spekulovat, avšak může být ovlivněn tím, že se zvyšuje počet dětí se závažnými diagnózami, že se zvyšuje procento dětských pacientů se zavedeným CVK, že jsme schopni lépe a častěji správně diagnostikovat VTE u dětí, že došlo k zásadní změně životního stylu (méně pohybu, nárůst obezity, špatné stravovací návyky apod.) a v neposlední řadě se na tomto nárůstu podílí i fakt, že rekurrence dětských VTE je zhruba 7 % (2, 3).

### Jaké VTE se u dětí vyskytují?

Až 80 % VTE u dětí je spojeno se zavedeným centrálním žilním katétreem (CŽK). Zhruba 10 % pak tvoří trombózy renálních žil, následované sinovenózními trombózami a trombózami v jiných lokalizacích. Arteriální trombózy se u dětí vyskytují vzácně, v podstatě téměř pouze

po katetrizaci v kardiologii (4). Na rozdíl od dospělých jsou dětské trombózy lokalizovány častěji do povodí horní duté žíly (HDŽ). To s sebou nese mnohá úskalí v jejich diagnostice, především díky tomu, že oblast HDŽ není dobře a spolehlivě přístupná vyšetření Dopplerovým ultrazvukem s kompresí.

### Co je příčinou VTE u dětí?

Pouze 5 % VTE u dětí jsou idiopatické události. Až na výjimky lze nalézt 1–2 trombofilní rizika. Nejčastější jsou u dětí rizika získaná (až 80 % VTE u dětí je asociováno s CŽK). Pouze méně než 15 % dětských tromboembolií je způsobeno pouze hereditárním trombofilním rizikem. Vrozená rizika TEN tedy u dětí nemají zdaleka takový význam jako u dospělých! V rámci dětského věku jsou pak patrné dva vrcholy na křivce incidence VTE: první v období novorozeneckém a kojeneckém, druhý pak v období dospívání.

### Jaká vrozená rizika mají u dětí klinický význam?

Stejně jako u dospělých, není dle současných znalostí třeba za riziko považovat polymorfismus MTHFR (metyltetrahydrofolát reduktázy), který zřejmě nese až 40 % běžné populace. Není tedy zřejmě ani třeba tento polymorfismus vyšetřovat, spíše má význam stanovit hladiny homocysteinu a v případě jejího zvýšení se snažit dietními opatřeními (dodávka vitaminů skupiny B a kyseliny listové) hladinu normalizovat. Nejčastějším vrozeným trombofilním rizikem u dětí, stejně jako u dospělých, je

mutace FV Leiden, následovaná mutací genu pro faktor II (FII G20210A). Klinický význam má i vrozený deficit proteinu C (PC) a proteinu S (PS). Za klinicky nejvýznamnější rizikový faktor je pak považován deficit antitrombinu (AT) Jeho incidence i prevalence je však velmi nízká. Někteří, zejména němečtí autoři, rovněž poukazují na potenciální význam zvýšené hladiny FVIII, FIX, FXI či na elevaci lipoproteinu a (Lp(a)). Podle údajů pediatrického standardizačního podvýboru ISTH jsou relativní rizika (RR) pro jednotlivé vrozené anomálie u dětí s první VTE následující: FVL – RR 3,55; mutace genu pro FII – RR 2,64; PC deficit – RR 7,7; PS deficit – RR 5,6; AT deficit – 9,44. Je třeba si však uvědomit, že tímto relativním koeficientem násobíme velmi nízké absolutní riziko, které se u dětí pohybuje v rozmezí 1/10 000 – 1/100 000, v závislosti na věku. Rekurence VTE je dle stejných pramenů u dětí v rozmezí 2–21 %. Obecně lze tedy říci, že ani vrozená rizika s nejvyšším relativním koeficientem nezvýší absolutní riziko dětské VTE nad hodnotu 1/1000 – 1/10 000, tedy nad 1 promile.

### Kdy a u koho vyšetřovat v dětském věku vrozená trombofilní rizika?

Jak vyplývá z výše uvedeného, vrozená trombofilní rizika mají většinou u dětí pouze malý klinický význam. Musíme rovněž zvážit fakt, že diagnóza takového rizika se může pro dítě i jeho rodinu stát jistým stigmatem a proto není důvod diagnostiku provádět neopodstatněně brzy a/nebo u širokého okruhu pacientů. V neposlední řadě se jedná o diagnostiku finančně nákladnou a je třeba zvážit i poměr efektivity a ceny takového počínání („cost-effectivity“ a/nebo „cost-benefit“). Doporučení pediatrického standardizačního podvýboru ISTH (Paediatric/Perinatal Standardisation Subcommittee of International Society on Thrombosis and Haemostasis) jsou následující: vyšetřit vrozená trombofilní rizika u dětí, které prodělaly VTE; u zdravých sourozenců takto symptomatických dětí; u rodičů těchto dětí. Není doporučeno vyšetřovat zdravé děti symptomatických rodičů do doby, než dovrší 18 let věku (U. Nowak-Gottl v rámci jednání Perinatal/Paediatric SSC ISTH 2010, osobní komunikace).

Návrh českého konsenzuálního doporučení Společnosti pro lékařskou genetiku a Společnosti pro trombózu a hemostázu (v době odeslání rukopisu ještě nepublikovaná data) nepublikovaná data), vycházející principiálně rovněž z posledního konsenzuálního doporučení ACCP (5), je poměrně „mírnější“. Podle něj je vhodné vyšetřit vrozená trombofilní rizika u dětí s proběhlou VTE a u asymptomatických přímých potomků/sourozenců symptomatických jedinců nebo jedinců se známou mutací. Jedná-li se o zatím asymptomatické děti, měly by být vyšetřeny po 12 roku věku. Toto doporučení i specificky hovoří o vyšetření vrozených rizik TEN u dívek před nasazením hormonální antikoncepce (HAK). Takové vyšetření je doporučeno pouze v případě, že dívka prodělala sama VTE, nebo má pozitivní rodinnou anamnézu VTE u přímých příbuzných. Další části doporučení se týkají dospělých. Vyšetření má být indikováno odborníkem a provedeno

v akreditované laboratoři a doporučeno je vyšetřit v těchto indikacích molekulárně geneticky pouze FV Leiden a mutaci genu pro FII. Koagulační metodou se pak vyšetřuje i deficit PC, PS a AT. Mimo toto doporučení je pak na zvážení biochemické vyšetření hladin homocysteinu a Lp(a) a u symptomatických jedinců i vyšetření směřující k vyloučení APS (antifosfolipidového syndromu).

Jak je uvedeno výše v obou doporučeních, děti, které již TEN prodělaly, jsou k vyšetření trombofilních rizik indikovány jednoznačně. Kromě pacientů s klasickým průběhem TEN do této skupiny patří jistě i děti s purpura fulminans (typický projev závažného hereditárního deficitu PC a/nebo PS). Tato vyšetření by měla být provedena co nejdříve po stanovení diagnózy TEN, neboť mohou ovlivnit léčebný postup (substituce PC, AT při jeho deficitu, délka a intenzita antikoagulační léčby u závažných forem trombofilních mutací a podobně). Tam, kde to není možné, je doporučeno vyšetření provést tehdy, kdy jeho výsledek není ovlivněn léčbou (např. stanovení hladin PC, PS nelze provést při léčbě antagonisty vitamínu K). Genetická vyšetření léčbou pochopitelně ovlivněna nejsou.

### Proč u malých dětí bez osobní anamnézy VTE nevyšetřovat hereditární trombofilní rizika?

U asymptomatických dětí, které dosud samy neprodělaly žádnou epizodu VTE není dle platných doporučení (5) indikována primární profylaxe VTE. Výjimkou jsou katetrizační výkony na srdci, zejména je-li katétr zaváděn cestou femorální žíly, neboť tento přístup je spojen i u dětí se signifikantním rizikem trombózy. Hepariny toto riziko snižují o alespoň 75 %.

Všechny ostatní výkony, včetně ortopedických, však u dětí není třeba pomocí primární profylaxe VTE zajišťovat a to dokonce ani u těch asymptomatických jedinců, kteří mají známé hereditární trombofilní riziko. (I zde jsou samozřejmě výjimky např. při známém závažném deficitu AT, PC, homozygotní mutaci FV Leiden či FII G20210A a podobně, které jsou však velmi vzácné). Z tohoto pohledu je tedy logické, že asymptomatické děti není třeba vyšetřovat, neboť to pro ně nemá klinický přínos a nevede to ke změně léčebných ani preventivních postupů. Například 5leté dítě s heterozygotní formou mutace FV Leiden, které podstoupí chirurgický zákrok, není indikováno k primární profylaxi VTE po tomto zákroku.

Nabízí se pochopitelně otázka, do kdy je dítě dítětem? V odborné literatuře však jednoznačnou odpověď nenajdeme. Různá doporučení (včetně výše citovaných) hovoří o hranici pohybující se v rozmezí 12–18 let věku. Budeme-li se držet doporučení českých, je dostatečné v indikovaných případech dítě vyšetřit po 12 roku věku. S ohledem na to, že k zásadním hormonálním změnám, které jsou pravděpodobně spojeny i se zvýšením trombofilního potenciálu, dochází v období kolem 14. roku věku, je zřejmě vhodné k dětem po 14. roku věku přistupovat již jako k dospělým. Tato úvaha ale není podložena žádnými publikovanými daty a vychází spíše ze zkušeností

ností pracoviště autora. Platná mezinárodní doporučení pouze neuvádí, že by primární prevence TEN u asymptomatických dětí byla indikována. Dle doporučení ACCP konsenzu z roku 2008 by si každé pracoviště mělo vypracovat vlastní klinická doporučení, založená na co nejvyšším stupni evidence, a těmi se při indikaci prevence a léčby VTE řídit. To jistě platí i pro pediatrii.

### HAK a rizika TEN

Absolutní kontraindikací HAK (hormonální kombinované antikoncepce) v souvislosti s hereditárními riziky je z hematologického hlediska pouze osobní anamnéza TEN, hereditární deficit PC, PS a AT, případně homozygotní mutace FV Leiden, nebo genu pro FII, nebo kombinace dvou takových heterozygotních forem mutací. Ostatní nálezy, včetně nejčastěji diagnostikované heterozygotní mutace FV Leiden, jsou kontraindikací relativní. Zdá se, že daleko závažnějším rizikem může být např. kombinace HAK s kouřením (zejména u žen nad 30 let), obezitou (BMI nad 30) a/nebo s nálezem pozitivní rodinné anamnézy TEN, bez ohledu na její příčinu či provedená vyšetření. Z toho vyplývá, že u dosud zdravé dívky s negativní rodinnou a osobní anamnézou TEN není důvod indikovat vyšetření trombofilních rizik před nasazením HAK. U zdravé dívky s pozitivní rodinnou anamnézou je naopak takové vyšetření dle českých doporučení indikováno, ale pozitivní nález nemusí nutně znamenat kontraindikaci HAK. Je třeba zhodnotit klinický i laboratorní nález, probrat s dívkou a její rodinou možnosti různých typů a generací HAK a stanovit míru rizika VTE pro danou pacientku. Dívce i rodičům se musí dostat co nejpřesnějších informací, ale rozhodnutí zda jsou ochotni dané riziko podstoupit, je a vždy bude na nich. Výjimkou jsou samozřejmě stavy, kdy se jedná o kontraindikaci absolutní (viz výše). Je totiž třeba si uvědomit, že žebříček hodnot dospívající dívky se může zásadně lišit od žebříčku hodnot ošetřujícího lékaře, a rovněž je vhodné přihlídnout k faktu, že sama gravidita, které má užití HAK zabránit, je stavem významně trombofilním. Není tedy třeba demonizovat hormonální antikoncepci. Je naopak třeba, aby dívka a její rodina

našla v lékaři odborníka, který je schopen podat přesnou a vyčerpávající informaci a v rámci současných znalostí pomoci rodině a mladé dívce učinit správné a pro ni co možná nejvíce bezpečné rozhodnutí.

### Závěr

Hereditární trombofilní rizika hrají u dětí a mladistvých zřejmě mnohem menší roli, než se dříve zdálo. Není vhodné je podceňovat, ale ani přeceňovat. Získaná trombofilní rizika jsou v pediatrii spojena s daleko vyšším rizikem VTE a jsou ve své většině předvídatelná a ovlivnitelná. Role lékaře není v tom, aby rozhodoval za pacienta, ale aby mu/jí poskytl co možná nejpřesnější informace a pomohl tak rozhodnout se správně při respektování hodnot důležitých pro toho kterého jedince.

### Literatura

1. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic (VTE) complications in children: first analyses of the Canadian registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-1257.
2. Yang J, Paredes N, Chan AK. Antithrombotic therapy in children with venous thromboembolism. *Hamostaseologie* 2009; 29: 80-87
3. Vu LT, Nobuhara KK, Lee H, et al. Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1095-1099.
4. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia registry. *Pediatr Res* 2000; 47:763-766.
5. Antithrombotic and thrombolytic therapy, 8th Ed: ACCP Guidelines. *Chest* 2008; 133: Suppl. 67S- 968 S.

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.

Oddělení dětské hematologie, Fakultní nemocnice Brno

Černopolní 9

664 34 Brno

email: jblatny@med.muni.cz

Doručeno do redakce: 22. 3. 2011

Přijato po recenzi: 29. 4. 2011