

*Esetismertetés***Öröklött és szerzett thrombophilia együttes előfordulása systemás lupus erythematosusban szenvedő betegen**Regéczy Nóra dr.¹, Kiss Emese dr.¹, Balogh István², Kappelmayer János dr.², Muszbek László dr.², Szegedi Gyula dr.¹

1. Debreceni Orvostudományi Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika
2. Debreceni Orvostudományi Egyetem, Klinikai Kémiai Intézet

A szerzők egy betegen jelentkező veleszületett és szerzett thrombophilia együttes előfordulásának felismerését ismertetik. A systemás lupus erythematosus gyakori velejárója a véralvadási zavar, mely legtöbbször antiphospholipid antitestek jelenlétével függ össze. A fokozott véralvadás thrombotikus epizódok következtében az érrendszeren keresztül a legkülönbözőbb szerveket is érintheti, változatos klinikai tünetekként jelentkezhet. Ritkán, de társulhat a veleszületett és a szerzett thrombophilia egymással, ekkor a thrombotikus szövődmények gyakorisága sokszorosára nő. Az örökletes fokozott véralvadási készséget okozó genetikai hibák között legtöbbször az aktivált protein C rezisztenciát okozó Leiden mutációt lehet felismerni. Kétféle formát írtak le: a heterozigóta és homozigóta típust. Egy systemás lupus erythematosusban szenvedő betegnél igazolt heterozigóta aktivált protein C rezisztencia és szerzett antiphospholipid syndroma együttesen jelen volt.

KULCSSZAVAK: Systemás lupus erythematosus, aktivált protein C rezisztencia, thrombophilia

Bevezetés

A legújabb irodalmi közlések szerint az örökletes thrombophiliák közül a leggyakoribb az V alvadási faktor Leiden típusú mutációja, amely az aktivált protein C rezisztenciát (APCR) okozza [1]. Az V faktor R 506 Q mutációja következtében az aktivált protein C sokkal lassabban, szinte alig képes hasítani az V faktort, így fokozott alvadékonyságot okoz [2, 3]. A heterozigóta Leiden típusú mutáció előfordulása a populációban 3-8% között van. A homozigóta formája ritkaságnak számít [4, 5].

A különböző polysystemás autoimmun betegségek, így a systemás lupus erythematosus (SLE) klinikai megnyilvánulása lehet a thrombophilia és ennek szövődményei [6]. Az SLE-hez társuló secundaer antiphospholipid syndroma (APS) részjelenségeként mélyvénás és artériás rendszert is érintő thrombosis, thromboembolisatio, spontán abortus, kora- és halvaszülés, thrombocytopenia, epilepsia, vascularis eltérések az agyban, szívét érintő, elsősorban billentyű betegségek

COEXISTENCE OF ACQUIRED AND INHERITED THROMBOPHILIA IN A SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENT

The authors report a case where inherited and acquired thrombophilia occurred together. Systemic lupus erythematosus is frequently characterized with a coagulation disorder, which is due to antiphospholipid antibodies. Increased blood coagulation can affect several distinct organs through the blood vessels presenting with various clinical signs.

Although seldom but acquired and inherited thrombophilia can coexist, increasing the frequency of thrombotic episodes. The most common form of the inherited thrombophilia is the factor V Leiden mutation. Both heterozygous and homozygous forms of the disorder have been described. One systemic lupus erythematosus patient developed both activated protein C resistance and acquired antiphospholipid syndrome.

KEY-WORDS: Systemic lupus erythematosus, Activated protein C resistance, Thrombophilia

és egyéb bőrijelenségek, mint livedo reticularis fordulhatnak elő [7].

Egy SLE-s gondozott nőbeteg esetét ismertetjük, akinek molekuláris vizsgálattal igazolt heterozigóta formában az APCR és APS is színezte autoimmun betegségét.

Esetismertetés

Zs. I. 29 éves nőbetegüknek előző anamnezisében sorozatos tonsillitisek, majd tonsillectomia szerepelt. 1983-ban kezdődtek panaszai bőrtünetek kialakulásával, végtagjain purpurák keletkeztek, fényérzékenység, az arcon vespertilio kíséretében, majd polyarthritissé lépett fel. A savós hártályak gyulladása is jelentkezett exsudatív pleuritis, pleuropneumonia és pericarditis képében. 1985-ben laboreltérések is jellemezték a feltételezett immunológiai betegséget, anaemia, gyorsult vörösvértest süllyedés, LE sejt-jelenség majd ANF pozitivitás jelentkezett. 1985-ben az ARA kritériumoknak megfelelően diagnosztizáltuk az SLE-t. Kis dózisu szteroid terápia mellett lényeges panaszai nem voltak.

1986-ban jobboldali alsóvégtagi mélyvénás thrombosisa zajlott, ekkor igazolódott APS, lupus antikoaguláns (LA) jelenléte, 12 hónapig kapott per os antikoaguláns terápiát, és folyamatosan kisdózisú szalicilátot. Még ugyanebben az évben recidív exsudatív pericarditise is volt, diffúz euthyreo- id struma és colitis ulcerosa igazolódott szövettani vizsgálattal. Convulsio jelentkezett, antiepileptikummal egészítették ki terápiáját és újabb görcsroham nem volt. 1991-ben egy alkalommal volt aktív SLE-je, ekkor echocardiographia mitralis prolapsus syndromát írt le, Raynaud jelenséget is észleltünk.

Szerológiaiában anti-DNA, anti-ENA, anti-Sm, anti-SSA és anti-SSB autoantitest pozitívítás, poliklonális γ -globulin szaporulat, ANF Hep-2 sejten is homogén képet adott, immunkomplex emelkedés, szérum complement aktivitás csökkenés jelentkezett. Majd az ORFI-ban gondozták, szteroid terápia mellett alapbetegsége nem lángolt fel. 1994-ben echocardiographián a bal kamra hypertrophiás volt, a mitralis billentyű megvastagodott, I. fokú mitralis insuffitientia is mérhető lett. Ezen eltérések, lázas állapota és pozitív haemoculturák alapján is infectív endocarditist tartottunk valószínűnek, mely a célzott terápiára gyógyult. 1994-ben ismét lázas állapot jelentkezett, melynek hátterében SLE aktivitást igazoltunk, exsudatív pleuritis, pneumonia, ízületi fájdalmak alapján, nagyobb szteroid adag mellett a panaszok hamar megszűntek. 1995-ben Bartholin cysta gyulladása miatt feküdt osztályunkon, a vesefunkció mérsékelten beszűkült, de nem volt nephrosisa jellemző mértékű a proteinuria. 1996-ban a mitralis insuffitientia kisebb fokú volt, de az anulus meszes képet adott, ekkor livedo vasculitis is jelentkezett.

Vesefunkciós eltérései, lupus nephritis gyanúja miatt vesebiopsiat végeztünk. Felmerült az antiphospholipid antitestek jelenléte miatt thrombotikus microangiopathia okozta veseérintettség lehetősége is. A vesebiopsia nem specifikus tubulointerstitialis nephritist írt le. Az antiphospholipid antitestek (aPL) közül, nemcsak lupus antikoaguláns hanem anticardiolipin antitestek (aCL) IgG és IgM és erős béta2 glikoprotein I elleni antitest pozitívítást is kimutattunk. Thrombophilia irányában további vizsgálatként APCR kimutatást kértünk, mely heterozigóta Leiden mutációt igazolt.

Megbeszélés

A thrombophiliák örökletes formái közül leggyakoribb az aktivált protein C rezisztenciát okozó V alvadási faktor Leiden típusú mutációja [4]. Fent ismertetett SLE-s nőbetegnél heterozigóta faktor V Leiden mutációt molekuláris vizsgálattal, PCR-ral igazoltunk [2]. A funkcionális APC teszt is csökkent APC rátát (APC ráta = 1,63) talált. Az aPL hullámzó szérumpozitívítást mutattak, de betegsége folyamán LA, aCL IgG és IgM mellett a specifikusabb kofaktor, az anti-béta 2 glikoprotein I antitest jelenléte is igazolható volt.

Az APCR heterozigóta formája 5-7x, homozigóta formája 80-100x növeli meg a thrombosis előfordulási gyakoriságát [5]. Jelenlegi irodalmi adatok szerint az aPL hatásmódja összefügghet az aktivált protein C működésével. Élénk kutatások folynak az autoimmun betegségekben az aPL jelenlétével magyarázható ún. szerzett APCR folyamatának tisztázására [3, 8, 9, 10,

A tünetek jelentkezése	Klinikai tünetek	Laboreltérések
1983	purpura	
	fotoszenzitivitás	
	vespertilio	
	polyarthrit	gyorsult We. poliklonális gamma globulin szaporulat
	pleuritis	anaemia, tomlément szint csökkenés, IC emelkedés
	pleuropneumonia	
	pericarditis	
1985		LE sejt pozitívítás
		ANF homogén pozitívítás
1986	mélyvénás thrombosis*	lupus antikoaguláns*
	diffúz struma	aDNA, aENA, aSm, aSSA, aSSB
	colitis ulcerosa	
	convulsio	aCL IgG, IgM*
1991	mitralis prolapsus sy	
	Raynaud sy	
1994	mitralis insuffitientia (I.)	
1995	vesefunkció eltérés	
	livedo reticularis*	a β II GPI*

* Az APS klinikai tünetei és laborjellemzői

1. táblázat. A betegnél fellépő SLE és APS klinikai tünetei és laborjellemzői jelentkezési sorrendben

[1]. In vitro kísérletek bizonyítják, hogy az aPL nemcsak a phospholipid felszínéhez kapcsolódhatnak, mint az endothelsejt membránjához, hanem a phospholipid-prothrombin rendszerben a prothrombin aktivitását is csökkentik. Közvetlenül a protein C aktiválódásában kulcsszerepet játszó thrombomodulinhoz, illetve a thrombomodulin-thrombin enzimrendszerhez is kötődhetnek [11].

LA jelenlétében leírták az aktivált protein C gátlását, a protein C és protein S komplex képződésének csökkenését. Az V faktor inaktiválódását is befolyásolják egyes aPL in vitro kísérletekben [10]. Számtalan példát ismerünk a gyulladási mediátorok, különböző citokinek és a véralvadási rendszer kapcsolataira. A TNF- α gátolni képes a thrombomodulint és az aktivált protein C működését. Systemás gyulladásban megnövekszik az acut fázis fehérjék szérumszintje. Közülük a fibrinogén és a VIII faktor is befolyásolják a véralvadási folyamatokat. A complement rendszer egyes elemei, így a C4 kötő fehérje is kapcsolatba léphet a protein S-sel [8]. Ezek a jelenségek alátámaszthatják a másodlagos fokozott véralvadással járó

betegségekkel, tehát az APS-sel együtt járó megnövekedett thrombosis rizikó jelenlétét.

Familiaris APS és APCR heterozigóta formát egy testvérpárnál írtak le, akiknél súlyos szövődmények léptek fel a fokozott véralvadási készség hatására. Ezen betegekben a legkülönbözőbb klinikai tünetek alakultak ki az APS szövődményeként, amint a per os antikoaguláns terápia elmaradt [12]. Az irodalmi ajánlások alapján többszörös thromboemboliás megbetegedésnél hosszan tartó, nagyobb dóziszú (INR = 3.0–4.0) kumarin terápia szükséges, de thrombocytá-aggregáció gátló kezelés is hasznos [13]. Heterozigóta Leiden típusú mutáció mellett nem szükséges hosszan tartó antikoagulálás, még homozigóta formában is leginkább többszörös thromboembolisatio mellett ajánlott [5, 12].

Jelen esetben 12 hónapos per os antikoagulálás – Syncumar terápia – után újabb thrombosis nem jelentkezett. Betegünkönél egy alkalommal mélyvénás thrombosis, convulsio, vasculitis, valvulopathia alakult ki az öröklött és szerzett APCR okozta thrombophilia részeként. Nőgyógyászati szövődményt nem észleltünk. Az egyéb alaphbetegség mellett ajánlott antikoaguláns terápia betegünk esetében is elegendőnek bizonyult, nem volt recidiva.

Irodalom

- [1] Dahlbäck B., Carlsson M., Svensson P.J.: Familial thrombophilia due the previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993, 90, 1004–1008.
- [2] Bertina RM., Koeleman B.P.C., Koster T. at all.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994, 369, 64–67.
- [3] Griffin J.H., Heeb M.J., Kojima Y. at all: Activated protein C resistance: molecular mechanism. Thromb Haemost 1995, 74, 444–448.

- [4] Rees D.C., Cox M., Clegg J.B.: World distribution of factor V Leiden. Lancet 1995, 346, 1133–1134.
- [5] Rosendaal F.R., Koster T., Vandenbroucke J.P., Reitsma P.H.: High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood 1995, 85, 1504–1508.
- [6] Bensen W.G., Cividino A., Andrew M., Hirsch J.: The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study. Thromb Haemost 1991, 66, 520–524.
- [7] Hughes G.R.V.: The antiphospholipid syndrome: ten years on. Lancet 1993, 342, 341–344.
- [8] Esmon C.T., Fukudome K., Mather T.: Inflammation: protein C pathway. Fibr Prot 1997, 11, 143–148.
- [9] Marciniak E., Romond E.H.: Impaired catalytic function of activated protein C. A new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. Blood 1989, 74, 2426–2432.
- [10] Oosting J.D., Derksen R.H.W.M., Bobbink L.W.G. at all.: Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? Blood 1993, 81, 2618–2625.
- [11] Pötzsch B., Kawamura H., Preissner K.T.: Acquired protein C dysfunction but not decreased activity of thrombomodulin is a possible marker of thrombophilia in patients with lupus anticoagulant. J Lab Clin Med 1994, 125, 56–65.
- [12] Brenner B., Vulfsons S.L., Lanir N., Nahir M.: Coexistence of familial antiphospholipid syndrome and factor V Leiden: impact on thrombotic diathesis. Br J Haematol 1996, 94, 166–167.
- [13] Khamashta M.A., Cuadraro M.J., Mujic F.: The management of thrombosis is the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995, 332, 993–997.

Levelezés: Regéczy Nóra dr. DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinika 4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

**„Egy éves költségvetési összeget kitevő tartalék
és legfeljebb öt százalék működési költség!”**

**(Bismark, a porosz betegbiztosítási pénztár
engedélyezésekor)**