

## A Leiden-mutáció gyakorisága HELLP szindrómával szövődött terhességekben

HUPUCZI PETRONELLA DR., NAGY BÁLINT DR., SZABÓ GÁBOR DR.,  
RIGÓ BARBARA DR., SZILLER ISTVÁN DR., PAPP ZOLTÁN DR.

*Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati  
Klinika (igazgató, Papp Zoltán dr, egyetemi tanár) közleménye*

**Összefoglalás:** A HELLP szindróma a praeclampsia súlyos életveszélyes formája, amely során aktiválódik az alvadási rendszer, intravascularis koaguláció jön létre microthrombusok kialakulásával. A thrombophilia kialakulásának egyik leggyakoribb genetikai faktora az V-ös factor Leiden-mutáció, ezért vizsgálatainkat kiterjesztettük ennek az előfordulási gyakoriságának meghatározására. A tanulmányunkba 103 egészséges terhest, 69 praeclampsias terhest és 54 HELLP szindrómás terhest vontunk be. A Leiden-mutációt kvantitatív real-time PCR módszerrel határoztuk meg. A Leiden-mutáció előfordulási gyakorisága heterozygota formában 4,85%; 14,5% és 16,7% volt a három vizsgált csoportban, szignifikánsabban magasabb a beteg csoportokban az egészségesekhez viszonyítva ( $p < 0,05$ ). Továbbá kimutattunk a HELLP szindrómás csoportban egy homozygota beteget. Eredményeink alátámasztják a Leiden-mutáció szerepét a praeclampsia-és a HELLP szindróma során kialakuló thrombophiliák kialakulásában.

**Kulcsszavak:** Leiden-mutáció, praeclampsia, HELLP szindróma

A terhességek kb. 1–5%-a komplikált olyan súlyos klinikai kórképpel, mint a praeclampsia (magas vérnyomás, proteinuria). A betegek 20%-ánál kialakulhat a HELLP szindróma, a praeclampsia életveszélyes formája, ahol az anyai mortalitás akár a 24%-ot, a magzati mortalitás pedig a 60%-ot is elérheti [24]. Weinstein tartotta először önálló entitásnak és nevezte el a jellemző laboratóriumi eltérések alapján (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) [27].

A praeclampsia és a HELLP szindróma kialakulási okát még ma sem ismerjük, de feltétele-

zik a genetikai faktor szerepét is. Az elmúlt 10 évben a véralvadási rendszer aktiválódásának kutatása előtérbe került. Számos tanulmány szerint a véralvadásban, a fibrinolízisben bekövetkező változások szerepet játszhatnak a pathogenesisben. Ezek közül az aktivált protein C (APC) rezisztencia kialakulásában szerepet játszó V-ös faktor génjében kialakuló guanin-adenin tranzíció következtében a protein termékben az arginin glutaminra cserélődik. Ez a Leiden-mutáció, amely számos magyar és külföldi tanulmányban is vizsgált. Feltételezik a szerepét a kóros placentációban, melynek eredményeként

az intervillosus térben és a spirális artériákban thrombusok jönnek létre, károsodik az erek endothelje, amely koagulációt okoz, kóros anyai, fetalis és placentaris keringést eredményezve.

Az V-ös faktor R506Q pontmutációját hordozóknál aktivált protein C rezisztencia alakul ki, amely fokozott thrombosisrizikót jelent [2, 5, 6, 7]. A Leiden-mutáció az egyik legfontosabb genetikai thrombophilia, amelynek prevalenciája a kaukázusi populációban 4-5% [20, 21]. Egy másik veleszületett thrombophilia a G20210A mutáció, amely a II. faktor mutációjára. Ez a mutáció magasabb prothrombin-termelést eredményezve jelel fokozott thrombosisrizikót. Ennek prevalenciája az átlagos populációban 1% [19]. Számos vizsgálat feltételezi az APC rezisztencia [9,25], az V. faktor Leiden-mutációja [8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 23, 25] és a prothrombin gén mutációjának szerepét a praeeclampsia kialakulásában [8, 13, 14]. Az eredmények még sokat vitatottak, mivel vannak munkacsoportok, akik a fentieket nem tudták megerősíteni.

A HELLP szindróma során aktiválódik az alvadási rendszer, intravascularis koaguláció jön létre microthrombusok kialakulásával, amely a folyamat előrehaladtáival consumptiós coagulopathiát is eredményezhet. Mivel a Leiden-mutáció az egyik leggyakoribb thrombophilia-tényező, ezért feltételeztük, hogy az azt hordozó nők körében nagyobb valószínűséggel alakul ki a kórkép. Klinikai vizsgálatunkban meghatároztuk a Leiden-mutáció előfordulását HELLP szindrómás betegek körében, összehasonlítva praeeclampsziások és egészséges terhesek mutációs gyakoriságával.

### *Beteganyag és módszer*

1995 és 2005 között a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 226 nőnél vizsgáltuk a Leiden-mutáció prevalenciáját. A felmérésben résztvevőket három csoportba soroltuk: egészséges nem terhes (n=103, átlagéletkor: 30,4 [17-38] év, praeeclampsziás terhes (n=69; átlagéletkor 31,2 [23-43] év), és HELLP szindrómás terhes (n=54; átlagéletkor: 30,7 [23-44] év). A mutáció jelenlétét a II. és III. csoportban a diagnózis felállításakor, illetve a postpartum időszakban levett vérből határoztuk meg, polimeráz láncreakció (PCR) segítségével. A HELLP szindróma diagnózisát a jellemző laboratóriumi eltérések alapján állítottuk fel. Ezek a következők voltak. A haemolysis (microangio-

pathiás haemolyticus anaemia) igazolásának feltétele volt az emelkedett szérumszint lactat dehydrogenas (LDH) szint ( $\geq 600$  NE/L) és/vagy a magasabb szérumszint totál bilirubin szint ( $\geq 20$   $\mu\text{g/ml}$ ). A haemolysis mellett szólt a patológiás perifériás vérkenet is, amely fragmentocyták, schistocyták jelenlétét jelenti, következményes anisocytosissal és poikilocytosissal. Az emelkedett májenzim-értékeknek tekintettük azokat az eseteket, amikor az AST (szérumszint aspartat aminotransferase) és az ALT (szérumszint alanin aminotransferase) meghaladta a 70 NE/L, az LDH pedig a már említett 600 NE/L értéket. Az általános elfogadott szemlélet szerint thrombocytopeniáról akkor beszélünk, ha a thrombocytaszám kevesebb, mint 150 000 mikroliterenként, és korábban, a várandósság előtt, valamint a terhesség első hónapjaiban normál értékeket mértek.

A praeeclampsia diagnózisának feltételei a magas vérnyomás (a systoles érték 140 Hgmm vagy annál magasabb, vagy a diastoles érték 90 Hgmm vagy annál magasabb 2 különböző alkalommal, merte és minimum 5 órás különbséggel) és a proteinuria (legább 300 mg 24 órás vizeletgyűjtést követően) jelenléte voltak.

Tanulmányunkban vizsgáltuk a terhesek demográfiai adatait, azaz az életkort, a testsúlyt, a paritást, a gestációs kora és a születési súlyt. A vizsgálatból kizártuk azokat az eseteket, akik tudottan thrombophiliasok voltak, vagy a thromboemboliás megbetegedések családi hajmozódást mutattak.

### **DNS-izolálás**

A vizsgálatba bevont személyektől egy-egy cső EDTA-s vért vettünk (3 ml) miután kikérdeztük őket és a vizsgálatok elvégzésebe írásban is beleegyeztek. A klinikai etikai bizottság engedélyezte genetikai vizsgálatok elvégzését.

A levett vér 0,2 ml-ét használtuk fel a DNS izolálására szilikaadszorpciós módszerrel (High Pure PCR Template Preparation kit, Roche, Mannheim Németország) a gyártó által meghatározott módon. Az izolált DNS-mintákat  $-80$  °C fokon tároltuk a felhasználásig.

### **V-ös faktor, Leiden-mutáció meghatározása**

A DNS-minták 2,5  $\mu\text{l}$ -ét használtuk fel a vizsgálatokhoz. A Leiden-mutáció meghatározása kvantitív real-time PCR módszerrel történt Factor V Leiden kit (Roche, Mannheim, Németország) felhasználásával, LightCycler készülékkel (Roche, Penzberg, Németország). Az amplifikálás során 222 bp nagyságú DNS-fragmens keletkezik. Az amplicont specifikus hibridizációs próbákkal mutattuk ki. A használati utasításban foglaltak szerint mértük be a komponenseket. A PCR futtatási körülményei a Roche elő-

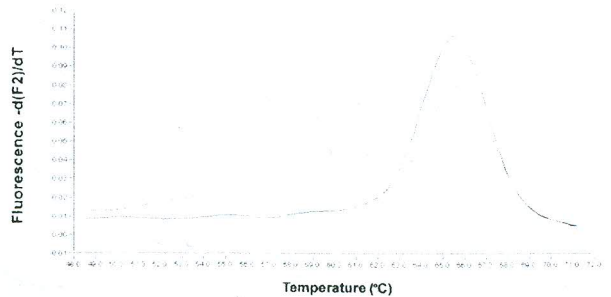
írásainak megfelelően történtek. Az olvadási görbe analízise során kerültek meghatározásra a genotípusok. A vad típus  $T_m$ -je  $65\text{ }^\circ\text{C}$ , a mutánsé  $57\text{ }^\circ\text{C}$  volt, heterozygota mintáknál mind a két típus kimutatható.

Az adatok kiértékeléséhez SPSS statisztikai programot használtunk fel, a szignifikancia-értéket  $p < 0,05$ -ben határoztuk meg 95%-os CI esetén.

## Eredmények

A Leiden-mutáció előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk meg egészséges nők ( $n=103$ ), praeeclampsziás ( $n=69$ ) és HELLP szindrómás ( $n=54$ ) betegek csoportjában. Az izolált DNS mintákból kvantitatív real-time PCR módszerrel határoztuk meg a mutáció jelenlétét olvadásigörbe-analízis alapján. Az 1. ábrán a PCR-t követő olvadásigörbe-analízis képe látható Leiden-mutációra heterozygota és normál mintákkal.

Az 1. táblázatban részleteztük a betegeink demográfiai adatait, amelyből kitűnik, hogy nincs szignifikáns különbség a három csoport között, az átlag életkor, a testsúly és a paritás tekintetében. Szignifikáns különbséget észleltünk azonban a gestatiós korban, azaz a praeeclampsziás és a HELLP szindrómás betegek körében lényegesen hamarabb került sor a terhesség befejezésére az egészséges csoportokhoz képest (II. táblázat). Szignifikánsan magasabb systolés és diastolés vérnyomás értékeket regisztráltunk a betegek felvételekor a két kóros terhességi csoportban, ez a pulzus tekintetében nem volt megállapítható (II. táblázat). A betegek felvételekor mért laboratóriumi értékek közül kitűnik, hogy azok a HELLP szindrómás betegek esetében szignifikánsan rosszabbak voltak a másik két csoporttal szemben (III. táblázat).



1. ábra Leiden-mutáció kimutatása kvantitatív real-time PCR módszerrel.

Az olvadásigörbe-analízis során a Leiden-mutációra heterozygota minták két csúccsal ( $T_m$   $57\text{ }^\circ\text{C}$  és  $65\text{ }^\circ\text{C}$ ), a normál minták egy csúccsal ( $T_m$   $65\text{ }^\circ\text{C}$ ) mutatkoznak.

Vizsgálataink alapján a HELLP szindróma miatt kezelt terhesek között az V-ös faktor Leiden-mutáció heterozygota formája 16,7%-ban fordul elő, és egy homozygota esetet is találtunk (1,85%). A praeeclampsziások között a heterozygoták aránya 14,5%-os volt, homozygota eset nem fordult elő. Az egészséges terhesek között ez az arány 4,85% volt (I. táblázat).

## Megbeszélés

A HELLP szindróma a praeeclampsia súlyos életveszélyes formája, melynek jelentkezésekor az anya és a magzat élete egyaránt veszélyben van. A betegség pathogenezeise ismeretlen. Az utóbbi évtizedben került a kutatások előterébe a praeeclampsia, a HELLP szindróma és a thrombophiliák kapcsolatának vizsgálata.

Dekker és munkatársai 1995-ben vizsgálták az APC rezisztencia gyakoriságát dán nők körében, akiknek korábban praeeclampsziájuk volt, és 16%-os gyakoriságot találtak [9]. van Pampus is magasabb APC rezisztencia arányt

### I. táblázat

A vizsgálatban részt vett betegek felvételi adatai (minimum, maximum, átlag $\pm$ SD)

	Egészséges terhes (n=103)	Praeeclampsziás terhes (n=69)	HELLP szindrómás terhes (n=54)	p
Átlagéletkor (év)	30,4 (17–38)	31,2 (23–43)	30,7 (23–44)	NS
Testsúly (kg)	70 $\pm$ 11 (45–96)	72 $\pm$ 14 (51–116)	76 $\pm$ 10 (61–98)	NS
Gestatiós kor	38,2 $\pm$ 3	30 $\pm$ 3	32 $\pm$ 4	$p < 0,05$
Primipara	57 (55%)	42 (62%)	35 (65%)	NS

NS: nem szignifikáns  
SD: standard deviatio

## II. táblázat

A felvételi vérnyomás és a pulzus alakulása a három csoportban  
(átlag±SD)

	Egészséges terhes (n=103)	Praeclampsias terhes (n=69)	HELLP szindrómás terhes (n=54)	p
Átlagos felvételi systolés vérnyomás (Hgmm)	114±20	161±30	152±21	p<0,03
Maximum	145	220	220	
Átlagos felvételi diastolés vérnyomás (Hgmm)	74±13	102±16	98±17	p<0,03
Maximum	90	160	140	
Átlagos felvételi pulzusértékek (/min)	86±9	83±10	86±19	NS

NS: nem szignifikáns

SD: standard deviatio

## III. táblázat

A felvételi laboratóriumi leletek medián, maximum, minimum értékei  
a három csoportban

	Egészséges terhes (n=103)	Praeclampsias terhes (n=69)	HELLP szindrómás terhes (n=54)	p
PLT / $\mu$ l	165±38	143±49	91±32	<0,01
Minimum	110	101	17	
AST NE/l	38	73	285	<0,01
Max.	55	95	2170	
ALT NE/l	29	65	210	<0,01
Max.	52	75	340	
LDH NE/l	412	560	1605	<0,01
Max.	510	690	4660	
Bilirubin $\mu$ g/ml	15	19	38	<0,01
Min.-max.	5-22	8-25	13,7-127	

## IV. táblázat

A Leiden mutáció gyakorisága az egészséges, praeclampsias és HELLP szindrómás t  
erhesek között

	Egészséges (n=103)	Praeclampsias (n=69)	HELLP szindrómás beteg (n=54)
Átlagéletkor	30,4 (17-38)	31,2 (23-43)	30,7 (23-44)
FV heterozygóta pozitív	5 (4,85%)	10 (14,85)	9 (16,7%)
FV homozygóta	0	0	1 (1,85%)

és Leiden-mutációs (22%) gyakoriságot talált praeclampsiasok körében az egészséges populációhoz képest (10%), és mutatott rá az alvadási zavarok és a betegség kapcsolatára [25]. Vizsgálatában a Leiden-mutáció hatszor gyakoribbnak mutatkozott azok körében, akik a 28. gestációs kor előtt szültek [25]. *Kupferminc* két vizsgálatot is végzett, második alkalommal már nagyobb esetszámmal, melyek során a Leiden-mutáció magasabb prevalenciáját találta a praeclampsiasok körében [13, 14]. Klinikánkon végzett felmérés a magyar populációban is a Leiden-mutáció gyakoribb előfordulását találta a praeclampsiasok körében az egészséges terhesekhez képest (18,8% vs. 7,0%) [18, 22].

A HELLP szindrómában a Leiden-mutáció gyakoribb előfordulását találták német nők körében, ugyanakkor ez nem volt igazolható az olasz populációban [3, 12]. Az Egyesült Államokban *Livingstone és munkatársai* által végzett felmérésben szintén nem találták magasabb arányúnak a Leiden-mutáció előfordulását súlyos praeclampsiasok között az egészségesekhez képest [17]. Ennek okát *Livingstone* abban látta, hogy a praeclampsia gyakoribb az afro-amerikaiak körében a kaukázusi populációhoz képest, s ugyanakkor a Leiden-mutáció gyakorisága alacsonyabb az afro-amerikaiak között a fehér lakossághoz képest. Az általa végzett vizsgálatban a vizsgálati csoport heterogénebb az Európában végzett felmérések populációihoz viszonyítva (olasz, német, magyar stb.) [17].

Jelen vizsgálatunkban különválasztottuk a praeclampsiasokat és a HELLP szindrómás betegeket, azaz a HELLP szindrómát önálló entitásnak tekintettük. Korábban *Benedetto és munkatársai* vizsgálták a mutáció gyakoriságát HELLP szindrómások körében és találtak magasabb előfordulást, de ez nem volt szignifikáns, és nem érte el a korábban említett szerzők igen magas mutációs gyakoriságát [1, 9, 13, 14, 15]. Egyes szerzők összefüggést feltételeznek a Leiden-mutáció jelenléte és a praeclampsia, valamint a HELLP szindróma és az intrauterin retardatio súlyossága között is [4, 9, 14, 25, 26]. *von Tempelhoff* igen magas Leiden-mutációs gyakoriságot talált HELLP szindrómások között (20%) [26]. *Brenner* két igen súlyos, korán jelentkező HELLP szindrómás

esetet írt le, mindkét beteg heterozygota Leiden-mutáció hordozónak bizonyult [4]. Ezt követően az egyik beteg ismételt terhességét zavartalanul kiviselte LMWH és aszpirin profilaxis mellett [4]. *Kupferminc* két vizsgálatában a Leiden-mutációt hordozó praeclampsiasok között gyakoribbnak találta a koraszülést, az intrauterin retardatiót, mint a mutációt nem hordozó praeclampsiasok között [13, 14]. Feltételezhető, hogy a Leiden-mutációnak szerepe van a fenti kórképek kialakulásában, de nem az elsődleges tényező. Valószínű, hogy egyéb patológiai tényezők fennállásakor meghatározó szerepe van a kórkép kialakulásában.

Saját és a közleményben említett számos vizsgálat alapján feltételezhetjük, hogy a thrombophiliák szerepet játszanak a praeclampsia kialakulásában. A jelentős különbség a mutáció előfordulásában az egyes vizsgálatok között abból eredhet, hogy az V-ös faktor mutációjának gyakorisága nagy különbségeket mutat az egyes populációkban és etnikai csoportokban, és a leggyakoribb az európai lakosság körében (2–7%) [20].

Saját anyagunkban a HELLP szindrómás betegek csoportjában a Leiden-mutáció gyakoriságát 16,7%-nak találtuk, amely szignifikánsan magasabb az egészséges kontroll csoporthoz képest, és valamivel meghaladja a praeclampsiasok körében mért értéket is, de ez a különbség nem szignifikáns. Eredményeink alapján az V-ös faktor Leiden-mutációjának prevalenciája szignifikánsan magasabb a HELLP szindrómás és a praeclampsias betegeknél, s így előfordulhat, hogy a fenti kórképek terhesség alatti kialakulása hívja fel a figyelmet a veleszületett thrombophiliára. A mutáció szűrése az ismételt teherbeesés előtt, orális fogamzásgátlás alkalmazása előtt és a későbbi thrombosisok megelőzése céljából ebben a csoportban indokoltnak tűnik [12].

## Irodalom

- [1] *Benedetto C, Marozio L, Salton L, Maula V, Chiappa G, Massobrio M.* Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:1095–1100.
- [2] *Bertina RM, Koelman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH.* Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64–67.

- [3] Bozzo M, Carpani G, Leo L, Marozzi S, Sacchi E, Moroni G, Pardi G. HELLP syndrome and factor V Leiden. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 55–58.
- [4] Brenner B, Lanir N, Thaler I. HELLP-syndrome associated with factor V R506 Q mutation. *Br J Haematol* 1996; 92: 999–1001.
- [5] Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004–1008.
- [6] Dahlback B. Factor V gene mutation causing inherited resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism. *J Intern Med* 1995; 237: 221–227.
- [7] Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood*. 1995; 85: 607–614.
- [8] De Groot CJ, Bloemenkamp KW, Duvekot EJ, Helmerhorst FM, Bertina RM, Van Der Meer F, De Ronde H, Oei SG, Kanhai HH, Rosendaal FR. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 975–980.
- [9] Dekker GA, de Vries JJ, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042–1048.
- [10] Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 902–905.
- [11] Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Cappucci G, Paladini D, Martinelli P, Montanaro S, Pavone G, Di Minno G. Factor V Leiden, C > T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1052–1054.
- [12] Krauss T, Augustin HG, Osmers RG, Meden H, Unterhalt M, Kuhn W. Activated protein C resistance and factor Leiden in patients with HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 457–460.
- [13] Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9–13.
- [14] Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45–49.
- [15] Lindoff C, Ingemarsson I, Martinsson G, Segelmark M, Thysell H, Astedt B. Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 457–460.
- [16] Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 532–537.
- [17] Livingstone JC, Barton JR, Park V, Haddad B, Phillips O, Sibai BH. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 153–157.
- [18] Nagy B, Toth T, Rigo J Jr, Karadi I, Romics L, Papp Z. Detection of factor V Leiden mutation in severe preeclamptic Hungarian women. *Clin Genet* 1998; 53: 478–481.
- [19] Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–3703.
- [20] Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133–1134.
- [21] Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997; 277: 1305–1307.
- [22] Rigo J Jr, Nagy B, Fintor L, Tanyi J, Beke A, Karadi I, Papp Z. Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19: 163–172.
- [23] Rotmensch S, Liberati M, Mittlemann M, Ben-Rafael Z. Activated protein C resistance and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 170–173.
- [24] Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP-syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000–1006.
- [25] van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MM, von Blomberg BM, Buller HR. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1146–1150.
- [26] Von Tempelhoff G-F, Heilmann L, Spanuth E, Kunzmann E, Hommel G. Incidence of the factor Leiden-mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia or HELLP syndrome. *Thrombosis Res* 2000; 100: 363–365.
- [27] Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159–167.

Hupuczi P., Nagy B., Szabó G., Rigó B., Sziller I, Papp Z: *Frequency of Leiden mutation in pregnancies complicated with HELLP syndrome*

HELLP syndrome is a serious form of preeclampsia. One of the most common genetic causes of thrombosis is the presence of Factor V Leiden mutation. We determined the occurrence of the mutation in a group of 103 healthy women, in 69 patients having

preeclampsia and 54 women having HELLP syndrome. For determination of factor V Leiden mutation the quantitative real-time PCR method was used. We found the frequency of Leiden mutation in heterozygotic form to be 4,85% in the normal healthy group, 14,5% in the preeclamptic and 16,7% in the group with HELLP syndrome ( $p < 0,05$ ). We detected one homozygotic patient in the HELLP syndrome group. Our results support the theory of the possible role of Leiden mutation in the development of thrombosis in HELLP syndrome.

*Keywords:* Leiden mutation, preeclampsia, HELLP syndrome

---

Levelezési cím:

**DR. HUPUCZI PETRONELLA**

1088 Budapest, Baross u. 27.

---