

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemészeti Klinika (igazgató: Berta András egyetemi tanár),¹ Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet (igazgató: Muzbek László egyetemi tanár)² és a Ritka Kórképek, Betegségek Tanszéke (tanszékvezető: Pfliegler György egyetemi docens)³ közleménye

Az aktivált protein-C-rezisztencia és az anterior ischaemiás opticus neuropathia közötti kapcsolat

NAGY VALÉRIA,¹ FACSKÓ ANDREA,¹ BALÁZS ERZSÉBET,¹ PFLIEGLER GYÖRGY,³
KERÉNYI ADRIENNE,² BERTA ANDRÁS¹

Célkitűzés: A szerzők ismertetik az aktivált protein-C (APC) -rezisztencia lényegét, esetleges kapcsolatát az anterior ischaemiás opticus neuropathiával (AION).

Betegek és módszer: 1997. márciusa és 2001. júliusa között 20 anterior ischaemiás opticus neuropathiában (AION) szenvedő betegen végeztünk APC-rezisztencia – Leiden-mutáció, haemostasis, valamint teljes szemészeti kivizsgálást (visus, látótér, kritikus fúziós frekvencia (CFF), fundus, fluorescein angiographiá), szükség esetén echocardiographiás, a nyaki nagyerek duplex echographiás, a koponya computertomographiás (CT) vizsgálatát, valamint agyi mágneses rezonancia image (MRI) vizsgálatokat.

Eredmények: APC-rezisztencia és Leiden-mutáció tekintetében a 20 AION-os beteg közül, 6 páciens esetében pozitív vizsgálati eredményt kaptunk. A Leiden-mutációra nézve betegeink heterozigótáknak bizonyultak.

Következtetések: Az APC-rezisztencia és a Leiden-mutáció meglétének igazolása AION-os betegeken nagy jelentőségű, mert ez a genetikai hiba a legtöbb ilyen megbetegedésben szenvedőnél detektálható. Ezek igazolásával a nervus opticus keringészavarai hátteréül szolgáló eltérések etiopatogenezisének tisztázásához lényeges adatokkal járulhatunk hozzá. Az APC-rezisztencia és a Leiden-mutáció viszonylag könnyen kimutatható: laboratoriumi teszttel detektálható. Az APC-rezisztencia vizsgálata hozzásegít a másik szemem kialakuló AION esetén a megelőző terápia megválasztásához.

Kulcsszavak: APC-rezisztencia, Leiden-mutáció, AION, homozigóta, heterozigóta

THE RELATION OF ACTIVATED PROTEIN-C RESISTANCE TO ANTERIOR ISCHAEMIC OPTIC NEUROPATHY

Introduction: The significance of activated protein-C (APC) resistance and its possible relation with anterior ischaemic optic neuropathy (AION) are discussed.

Methods: Between March 1997 and July 2001 twenty patients suffering from AION underwent full ophthalmic investigation (visual acuity, visual field testing, critical fusion frequency, ophthalmoscopy, fluorescein angiography), and if necessary echocardiography, carotid Doppler echography, brain CT scan and MRI. The patients were also tested for haematological status, APC resistance and Leiden mutation.

Results: Of the 20 patients suffering from AION, 6 were found to be positive for APC resistance and Leiden mutation. The property of Leiden mutation in these patients was found to be heterozygotic.

Conclusions: Proving the presence of APC resistance and the Leiden mutation are considered to be very important in the diagnosis of AION, because these genetic disorders can be detected in most such patients. Our present results may contribute to clarifying the aetiopathogenesis of the vascular diseases of the optic nerve. The APC resistance and Leiden mutation could be detected relatively easily in our laboratory. In the testing of the fellow eye these examinations should be considered as essential, and may influence the preferred therapy for AION.

Keywords: APC resistance, Leiden mutation, anterior ischaemic optic neuropathy, homozygote, heterozygote

Bevezetés

A természetes antikoaguláns mechanizmusok közül a protein-C (PC), protein-S (PS) rendszer az aktivált V és VIII faktorok blokkolása révén fékezi a véralvadási folya-

matot. Ehhez a protein-C-molekula aktiválódása (APC) szükséges. A protein-S ezen folyamatban a kofaktor szerepét tölti be. A PC és a PS mennyiségi és/vagy működési zavara, illetve az aktivált PC támadáspontjainak fokozott ellenálló képessége esetén az antikoaguláns válasz elmaradhat, illetve csökkenhet.^{1,2,3,8,12} Míg az előbbi esetek súlyos, de ritka thrombophiliás állapotok, az APC egyik támadáspontjának, az aktivált V faktornak emelkedett rezisztenciá-

Zajác Magdolna professzornő 70. születésnapja tiszteletére

ja a leggyakoribb veleszületett vénás thrombosisra hajlamosító tényező. Átlagos európai előfordulása 4,4%, a magyarországi pedig 2,7%.² Elvileg a VIII faktor rezisztenciája is elképzelhető, eddig azonban nem ismeretes ilyen adat. Az V faktornak az APC -vel szembeni rezisztenciája az esetek 90%-ában a faktort szabályozó gén pontmutációjának a következménye, aminek következményeképp a képződött V faktor alvadási fehérjében az 506-os arginin aminosav glutaminnal cserélődik ki, s az így keletkezett megváltozott szerkezetű molekula nehezebben és lassabban inaktiválódik.^{1,2,3} A pontmutációt a felfedezés helyéről Leiden-mutációnak – FV(Leiden) – nevezik, a képződött kóros molekulát FV: Q506-ként jelölik. A hibás gén autoszomális domináns módon öröklődik, a heterozigóta állapot enyhébb, a homozigóta súlyosabb thrombophiliás hajlamot okoz.¹¹ Általában igaz azonban, hogy önmagában a heterozigóta állapot ritkán vezet thrombosishoz, rendszerint valamilyen egyéb, szerzett (pl. orális fogamzásgátló szedése stb.) tényező is szükséges a kialakulásához.^{1,2,3,8}

Veleszületett thrombophiliás állapotra elsősorban akkor kell gondolnunk, ha a thrombosis fiatal korban, szokatlan helyen vagy ismételten jelentkezik. Erre példa lehet a szemfenéki erek elzáródása, aminek pontos patomechanizmusa ma sem ismert. Az utóbbi években egyre több adat utal arra, hogy az esetek egy részében szerepe van valamilyen thrombophiliát okozó tényezőnek,^{2,3} ezen esetek kiszűrése a terápia, a szekunder prevenció szempontjából döntő jelentőségű lehet.

Vizsgálataink során arra kerestük a választ, hogy anterior ischaemiás opticus neuropathiában (AION) szenvedő betegeinkben milyen arányban fordul elő a ma leggyakoribb thrombosit okozó kockázati tényező, az APC-rezisztencia és az ezt esetleg okozó FV (Leiden) -mutáció.

Betegek és módszer

Klinikánkon 1997 márciusától 2001 júliusáig összesen 20 AION-os beteget, 10 nőt és 10 férfit vizsgáltunk. A páciensek átlagéletkora a betegség kezdetekor 63,3 év, a legfiatalabb 52, a legidősebb 80 éves volt.

Az első észlelés alkalmával rögzítettük a betegség kialakulásának körülményeit, a kísérőbetegségeket, illetve a szedett gyógyszereket. Minden beteg esetén meghatároztuk a korrigálatlan és a legjobban korrigált visust, valamint standard látótérvizsgálatot végeztünk. Ha a visusérték lehetővé tette, komputeres, automata perimetriás (AP-340 Kowa), ha nem, akkor Kugel-féle kinetikus perimetriás vizsgálatot alkalmaztunk. Detektáltuk a kritikus fúziós frekvencia (CFF) értékeket is, amint az első héten minden nap megismételtük, illetve ugyancsak naponta néztük a szemfenéki képet direkt ophthalmoscop, illetve 90 dioptriás, aszferikus lencse segítségével, majd 1, 3 és 6 hó múlva megismételtük ezeket a vizsgálatokat. Minden esetben színes fundus-fotókat készítettünk. Tiszta töröközegek esetén fluoreszcien angiographiás (FLAG) vizsgálatot is végeztünk. A szemtünetek jelentkezését követően egy hónapon belül a nyaki nagyerek duplex ultrahangos vizsgálatát is elvégeztettük, koponya-CT-vel és MRI-vel, továbbá echocardiographiával kiegészítve.

A rutin laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, vérsüllyedés, ionok, vesefunkció, májfunkció vizsgálata) mellett a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt a haemostasist szűrő tesztek (protrombinidő: PT; aktivált parciális tromboplastinidő: APTT; thrombinidő: TT; és fibrinogénszint) mellett meghatároztuk az APC-rezisztencia rátáját.

Az APC-rezisztencia fenotipizálására a Coatest® APC™ Resistance klasszikus tesztet használtuk, melyet a Trio-lab Kft., ChromogeniX cég protokollja szerint alkalmaztunk. A klasszikus teszt során az APC-rezisztencia rátájának meghatározása két APTT-idő mérésével történik. Az egyik a vizsgálni kívánt plazmához adott APC jelenlétében, a másik a nélkül. A két alvadási idő közötti különbség hányadosa az APC-rezisztencia hányados vagy ráta.¹²

A pozitív esetekben a Leiden-mutáció esetleges meglétét molekuláris genetikai vizsgálattal igazoltuk.¹² A potenciálisan kóros DNS-darabot polimeráz-láncreakció (PCR) segítségével megsokszoroztuk. A keletkezett terméket egy restrikciós endonukleázal (MnlI) emésztettük, a keletkezett hasítási fragmentumokat agarózgél elektroforézissel választottuk el.^{9,12} Statisztikai analízisre a kis esetszám miatt nem került sor.

Eredmények

A betegek átlagéletkorában, az AION kialakulásának bekövetkeztekor, a szisztémás predisponáló tényezők előfordulási gyakoriságában, az ismert thrombosishajlam szempontjából nem volt különbség. Egyik betegnél sem szerepeltek helyi predisponáló tényezők és abnormálisan magas hematokritérték, vagy extrém módon emelkedett szérumkoleszterin-szint, súlyos fokú anaemia stb. sem.

Betegeinken a leggyakrabban előforduló kísérőbetegség a hypertonia essentialis volt, számszerűleg a vizsgáltak közül 8 betegnek volt kezelt magasvérnyomás-betegsége a szemtünetek kialakulásakor. Diabetes mellitusban 6 betegünk szenvedett. Közülük egy kivételével mindannyiuknak ismert és kezelt, nem-inzulindependens diabetes mellitusa volt. Két páciensünknek volt ischaemiás szívbetegsége, (ISZB) egyiküknek közülük már volt elülső fali infarctusa. Két esetben három, négy esetben pedig két kísérőbetegség együttesen is fennállt. Egy nőbetegünknek ismert és kezelt kevert kötőszöveti megbetegedése is volt. Egy páciensünk súlyos arteriosclerosis universalisban szenvedett.

A vizsgált 20 betegünk közül 6 esetben (az eseteink 30%-ában) bizonyult pozitívnak az APC-rezisztencia vizsgálata. Az APC-rezisztencia tekintetében pozitív betegeinken a Leiden-féle mutáció is minden esetben kimutatható volt.

Mind a 6 betegünk Leiden-mutáció tekintetében heterozigótának bizonyult. Az e tulajdonság tekintetében heterozigóta betegeink legfontosabb haemostasis-adataiból kiemeljük, hogy a protrombinidő (PT), a thrombinidő (TT), továbbá az aktivált parciális tromboplastinidő (APTT) a normális kontrollhoz képest alig/vagy nem mutatott lényeges eltérést. A fibrinogénszintek minden esetben a nemzetközileg is elfogadott normáltartományon belüliek voltak, melyek számszerű értékei, 1,5–4,0 g/l között mozogtak (1. táblázat).

1. táblázat. APC-rezisztencia szempontjából pozitív és a Leiden-mutáció tekintetében heterozigóta betegek haemostasis-eredményei

	PI/kontroll sec.	TI/kontroll Sec.	APTI/kontroll sec.	Szérumfibrinogén (g/l) norm. (1,5–4,0 g/l)
1.	9,7/9,7	14,4/16,8	31,6/35,2	3,49
2.	11,5/9,6	20,4/19,6	36,9/33,9	3,67
3.	9,3/9,5	14,9/14,8	34,6/34,8	3,86
4.	8,6/9,2	15,7/14,5	27,9/33,3	3,04
5.	11,0/10,4	18,0/15,7	35,0/33,3	2,23
6.	10,3/10,3	15,8/15,0	36,8/32,9	3,14

1–6.: a heterozigótának talált betegeink haemostasis-eredményei; PI: protrombin idő; TI: trombinidő; APTI: aktivált parciális tromboplasztin idő

A heterozigóta betegek APC-rezisztenciara eredményeit az 1. ábrában összegeztük. Egészséges egyéneknél a ráta normálértéke 2–5 közé esik. Heterozigóta eseteinkben az 1-es, 2-es, az 5-ös és a 6-os számmal jelzett betegek esetében ez az érték éppen hogy a normálérték alattinak bizonyult. Ellenben a 3-as, 4-es számmal jelzett esetekben az APC-rezisztencia ráta értéke lényegesen alacsonyabb volt, mint a normálérték.

Az emboliaforrás felkutatására echocardiographiát, illetve a nyaki nagyerek duplex ultrahangos vizsgálatát indikáltuk.

Az elvégzett echocardiographia alapján egy betegen detektáltunk tágabb bal pitvart (44 mm) normális tágasságú bal kamra (32–52 mm) és jó szisztolés bal kamrai funkció mellett (ejekciós frakció: 62%). Ennél a betegünkön az elvégzett transoesophagealis echocardiographia során az aortában és az aorta descendens kezdeti szakaszán 2–3 mm-es plaque-t detektáltunk, melyek közül egy kifejezetten bedomborodott az aorta üregébe, és rajta esetleges emboliaforrásként szereplő thrombus jelenléte sem volt kizárható.

Szintén egy betegen észleltünk echocardiographia segítségével a szív apicalis részén, annak infarcerálódott, akineticus falán golyóthrombust, mely szintén lehetett emboliaforrás is. Betegünket kardiológus javaslatára azonnal, tartós antikoaguláns kezelésben részesítettük.

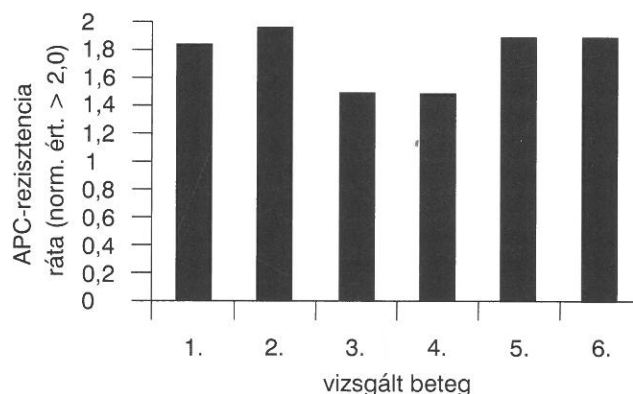
A nyaki erek duplex ultrahangos vizsgálata során az esetek döntő többségében enyhefokú intimasclerosist észleltünk.

Az elvégzett koponya-CT-vizsgálatok során organikus, illetve kiterjedt vascularis laesiót nem találtunk.

Agyi MRI során 2 betegen észleltünk agytörzsi, multiplex, microembolisatióknak megfelelő lágyulások góccokat.

Megbeszélés

Az első ischaemiás opticus neuropathián belül két fő csoportot különböztetünk meg, az óriássejtes arteritises, illetve a non-arteritises formát. Az előbbi az arteria temporalisra lokalizálódó vasculitis, az utóbbit a lamina cribrosa táji, a nervus opticus vérellátását biztosító aa. ciliares posteriores brevesekben létrejövő multiplex embolisatio következtében kialakuló vérellátási zavar okozhatja.^{5,6,8} Az érintett artériákban a perfúziós nyomás jelentősen csökken és a lamina cribrosa kisereinek autoregulációja is károsodik.^{5,7} Emboliaforrásként szerepelhetnek aneurysma cordis, a.



1. ábra. APC-rezisztencia ráta a hat Leiden-mutáció tekintetében pozitív heterozigóta beteg esetében

carotis stenoticus plaque-ja, alsó végtagi mélyvénás thrombosis. Ezen történések következményeképpen enyhe, vagy az esetek túlnyomó részében súlyos és legtöbbször tartós visusromlás alakul ki. A látásromlás akut, adekvát terápia nélkül többnyire véglegesnek tekinthető és az esetek 30–50%-ában mindkét szem kialakul.⁷

Vizsgálataink során, 4 év alatt összesen 20 AION-os beteget kezeltünk. A nemek különbözősége nem befolyásolta a betegség kialakulását.

Az AION diagnózisát a hirtelen kialakuló, többségében a reggeli órákban jelentkező visusromlás,⁶ a jellegzetes fundusváltozások, a relatív afferens pupillaris eltérés megléte, jellegzetes látótérkiesések alapján állítottuk fel.^{4,7,9,10}

Az APC-rezisztencia pozitívítása azáltal, hogy egy génmutációt követően a kóros V faktor fehérje is inaktívulódik, egy relatíve enyhe hypercoaguabilis állapotot idéz elő. Ezért a thrombosis, illetve az embolisatio kialakulásához APC-rezisztencia tekintetében pozitív egyéneknél egyéb genetikai és/vagy szerzett rizikótényezők is szükség van. Betegeinknél kísérőbetegségeként diabetes mellitus, hypertonia essentialis, ischaemiás szívbetegség (ISZB), myocardialis infarctus utáni állapot fordultak elő. A leggyakoribb rizikófaktor a dohányzás, az emelkedett szérumkoleszterinszint, obesitas stb. voltak.

Az eredményeink alapján érdemesnek tűnik AION-ban szenvedő betegeket APC-rezisztenciáját vizsgálni. A vizsgált betegek 30%-ában heterozigóta állapotot találtunk.

Ezen betegek coagulopathiára való hajlama bizonyított, ezért a másik szem szoros obszervációja elengedhetetlen.

Úgy véljük, hogy ezen 6 beteg esetén a thrombophil állapot okozhatta, illetve nagymértékben hozzájárulhatott az aa. ciliares posteriores brevesekben a microthrombusok, microembolusok kialakulásához, de legalábbis rizikófaktor-ként mindenképpen alapvető szerepet játszhatott az anterior ischaemiás opticus neuropathia kialakulásában. Napjainkban a kórforma pontos folyamata még nem ismert. Az általunk elvégzett és javasolt vizsgálatok során kapott eredmények azonban közelebb vihetnek bennünket a patofiziológiai történések tisztázásához.

Eredményeink alapján a szemész szakorvosok figyelmét szeretnénk felhívni arra, hogy az aktivált protein-C rezisztencia vizsgálatok elvégzése fontos lehet, különös tekintettel a hátsó pólus keringészavaraiban szenvedő betegek eseteiben. Ezen betegek eseteiben a másik szemén kialakuló AION megelőzésére a belgyógyász szakorvosokkal együttműködve tartós antikoaguláns terápia beállítása szükséges.

Az antikoaguláns terápia kivédheti az életet közvetlenül is fenyegető súlyos thromboticus szövödményeket is.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Halász Istvánnának a laboratóriumi munkáért.

Irodalom

1. Aparicio C., Dahlbäck B.: Molecular mechanisms of activated protein C resistance. Properties of factor V isolated from an individual with homozygosity for the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene. *Biochem J* 15, 467-472 (1996).
2. Balogh I., Poka R., Pfliegler GY.: High prevalence of factor V Leiden mutation and 20210A prothrombin variant in Hungary. *Thromb Haemost* 81, 660-661 (1999).
3. Dahlbäck B.: Resistance to activated protein C caused by the factor V R⁵⁰⁶ Q mutation is a common risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 78, 483-488 (1997).
4. Hayreh S.S.: Anterior ischemic optic neuropathy. II. Fundus on ophthalmoscopy and fluorescein angiography. *B J Ophthalmol* 58, 964 (1974).
5. Hayreh S.S.: Anterior ischemic optic neuropathy. Terminology and pathogenesis. *B J Ophthalmol* 58, 955 (1974).
6. Hayreh S.S., Zimmermann M.B., Podhajsky P.: Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. *A M J Ophthalmol* 124, 641-647 (1997).
7. Kanski J.J.: Neuro-ophthalmology. In: Kanski J.J. (ed.): Clinical ophthalmology. third edition, chapter 14. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, pp. 460-462 (1994).
8. Shen L., Xuhua He., Dahlbäck B.: Synergistic cofactor function of factor V and protein S to activated protein C in the inactivation of the factor VIIIa-factor IXa complex. *Thromb Haemost* 78, 1030-1036 (1997).
9. Shimon K., Winder A., Eldor A.: Activated protein C resistance in a case of anterior ischemic optic neuropathy. *Ann Ophthalmol* 31, 151-152 (1999).
10. Shin S.Y., Kim D.S., Ko M.K.: Fluorescein angiographic features of choroidal insufficiency in anterior ischemic optic neuropathy. *Korean J Ophthalmol* 13, 100-104 (1999).
11. Vine A.K., Samana M.M.: Screening for resistance to activated protein C and mutant gene for factor V: Q506 in patients with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 124, 673-676 (1997).
12. Zoller B., Hillap A., Berntorp E., Dahlbäck B.: Activated protein C resistance due to a common factor V gene mutation is a major risk factor for venous thrombosis. *Annu Rev Med* 48, 45-58 (1997).

A szerző levelezési címe: Dr. Nagy Valéria
Debreceni Egyetem OEC, Szemészeti Klinika
4012 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.