

(51)

Trombofilia jako czynnik ryzyka zakrzepicy żyły środkowej siatkówki

Thrombophilia as a risk factor of central retinal vein occlusion

Anetta Undas¹, Agnieszka Kubicka-Trząska²

¹Z II Katedry Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczeklik

²Z Kliniki Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Starzycka

Summary: Central retinal vein occlusion is associated with systemic conditions, such as arterial hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, but also with certain hypercoagulability states (thrombophilia). Growing evidence indicates, that the presence of antiphospholipid antibodies and elevated plasma homocysteine levels predispose to central retinal vein occlusion. In younger patients, factor V Leiden (Arg506Gln) could increase the risk of this disease. Other probable causes of thrombophilia related to retinal vein occlusion include increased levels of plasminogen activator inhibitor 1 and lipoprotein (a), which impair fibrinolysis.

Słowa kluczowe: zakrzepica żyły środkowej siatkówki, trombofilia, przeciwciała antyfosfolipidowe, homocysteina.

Key words: central retinal vein occlusion, thrombophilia, antiphospholipid antibodies, homocysteine.

Niedrożność żyły środkowej siatkówki (*central retinal vein occlusion* – CRVO) jest drugą po retinopatii cukrzycowej najczęściej spotykaną chorobą naczyń siatkówki, której powikłania są przyczyną poważnego uszkodzenia widzenia. Dotyczy w większości chorych po 60. roku życia, choć zamknięcie naczyń żylnych siatkówki może także pojawić się u pacjentów znacznie młodszych (10).

Etiopatogeneza CRVO jest zjawiskiem bardzo złożonym, pozostaje wciąż niejasna i budzi wiele kontrowersji. Uważa się, że systemowymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia CRVO są najczęściej: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, stany nadmiernej lepkości krwi (makroglobulinemie, czerwienica prawdziwa, nadpłytkowość), choroby autoimmunologiczne (choroba Behçeta, toczeń układowy), a także ciąża, otyłość czy przewlekłe stosowanie diuretyków i środków antykoncepcyjnych (13). Niemalże znaczenie mają również czynniki miejscowe, tj. podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, choroby powodujące wzrost ciśnienia żylnego w oczodole, wrodzone anomalie żyły środkowej siatkówki, zapalenie okołozylne i nadwzroczność.

W ostatnich latach zwrócono uwagę na związki pomiędzy występowaniem CRVO, zwłaszcza u osób w młodym wieku (<40. roku życia), a trombofilią, tj. dziedziczną lub nabytą skłonnością do zakrzepicy żylniej (14).

W niniejszym przeglądowym artykule przedstawimy przyczyny trombofilii, które w świetle aktualnych danych mogą znamienne zwiększać ryzyko wystąpienia CRVO.

Niewątpliwie najczęstszą przyczyną zakrzepicy żylniej w ogólnej populacji, odpowiedzialną za około 30% jej przypadków, jest **zespół antyfosfolipidowy** (14). Ta nabyta przyczyna trombofilii jest spowodowana heterogennymi przeciwciałami klasy IgG i/ lub IgM

przeciwko kompleksom ujemnie naładowanych fosfolipidów (fosfatydylocholino, fosfatydyloinozytolu) z białkami (β_2 glikoproteiną I lub protrombiną). Przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się u 3-5% osób zdrowych (do 10% osób >65. roku życia). Wyróżnia się dwie postacie tego zespołu: pierwotną (ok. 50% przypadków) i wtórną, która najczęściej towarzyszy toczniowi rumieniowatemu uogólnionemu (zespół antyfosfolipidowy stwierdza się w 15-30% przypadków tej choroby).

Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ustalonymi w Sapporo w 1998 roku, aby rozpoznać zespół antyfosfolipidowy, musi być spełnione przynajmniej jedno kryterium kliniczne i jedno laboratoryjne, wymienione w skrócie poniżej.

- I. Kryteria kliniczne: zakrzepica tętnicza (najczęściej w tętnicach mózgowych) lub żylna bądź powikłania położnicze – jedno z 3 następujących: obumarcie prawidłowego płodu ≥ 10 . tygodnia ciąży; przedwczesny poród ≤ 34 . tygodnia ciąży z powodu gestozy lub niewydolności łożyska; ≥ 3 poronienia < 10 . tygodnia ciąży po wykluczeniu nieprawidłowości chromosomalnych u rodziców oraz zaburzeń anatomicznych lub hormonalnych u matki.
- II. Kryteria laboratoryjne: potwierdzona co najmniej 2 razy w odstępie ≥ 6 tygodni obecność w osoczu antykoagulanty toczniowego lub obecność przeciwciał antykardiolipinowych IgG i/ lub IgM w mianie średnim lub wysokim (test zależny od β_2 glikoproteiny I).

Powikłania okulistyczne w zespole antyfosfolipidowym obejmują: niedrożność tętnicy środkowej siatkówki i jej odgałęzień, niedokrwienną neuropatię nerwu wzrokowego, przejściowe zaniewidzenie oraz niedrożność żyły środkowej siatkówki. W najnowszym

i największym z dotychczas przeprowadzonych prospektywnych badań kohortowych – Europhospholipid Project Group – stwierdzono u 1000 chorych (82% stanowiły kobiety) z 20 ośrodków z 13 państw, że zakrzepica żył siatkówki występuje u 0,9% pacjentów (4). Chociaż jest to powikłanie stosunkowo rzadkie, to wśród chorych z CRVO około 5% stanowią osoby spełniające kryteria zespołu antyfosfolipidowego (6). Jednak nie wszyscy obserwowali częstsze występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych u osób z CRVO, co częściowo może wynikać z braku ogólnie przyjętych metod standaryzacji oznaczeń przeciwciał antykardiolipinowych, a także ze zjawiska krótkotrwałego pojawiania się tych przeciwciał w trakcie ostrych incydentów (13). Podejrzenie zespołu antyfosfolipidowego należy wysunąć przede wszystkim, gdy CRVO wystąpi u kobiety w średnim wieku, z zakrzepicą w wywiadzie lub z objawami choroby autoimmunologicznej (najczęściej stanami podgorączkowymi, bólami stawów, nadwrażliwością na promieniowanie słoneczne).

Za drugą co do częstości przyczynę trombofilii uznaje się powszechnie tzw. **oporność na aktywne białko C**, opisaną po raz pierwszy w 1993 roku. Za ponad 95% przypadków tej oporności odpowiedzialna jest mutacja pojedynczego nukleotydu w genie czynnika V krzepnięcia (FV), polegająca na transycji adeniny na guaninę w pozycji 1691 (14). Skutkiem tej zamiany jest powstanie nieprawidłowego FV, zwanego czynnikiem V Leiden (Arg506Gln). W rezultacie inaktywacja aktywnego FV przez aktywne białko C ulega opóźnieniu i zwolnieniu, co prowadzi do wzmoczonej generacji trombiny we krwi.

Czynnik V Leiden, występujący u 5% populacji rasy białej, stwierdza się aż u 20-50% chorych z zakrzepicą żylną. Ocenia się, że obecność tej mutacji zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych 2-3 razy u heterozygot oraz 80 razy u homozygot. Zakrzepica żylna rozwija się u ok. 0,3% nosicieli czynnika V Leiden rocznie (14). Ryzyko to rośnie wyraźnie w czasie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych oraz u osób palących tytoń. Do wykrycia tej mutacji niezbędna jest analiza genetyczna metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR).

Dane na temat związku pomiędzy obecnością FV Leiden a niedrożnością żyły środkowej siatkówki są niejednoznaczne. W serii 59 przypadków Williamson i wsp. stwierdzili, że 12,5% chorych z CRVO wykazuje oporność na aktywne białko C w porównaniu z 5% w grupie kontrolnej (17). Również badaczom włoskim udało się wykazać znamienne większą częstość występowania czynnika V Leiden u chorych na CRVO (19% w stosunku do 5% w kontroli) (1). Znacznie większy odsetek chorych z CRVO miał czynnik V Leiden, jeśli analiza obejmowała tylko osoby poniżej 45. roku życia. Jednak równie liczna jest grupa badaczy, którzy nie wykazali zwiększonego ryzyka CRVO u pacjentów z czynnikiem V Leiden po uwzględnieniu wszystkich chorych bez względu na wiek czy choroby współistniejące (8). Zatem należy przyjąć, że czynnik V Leiden może usposabiać do CRVO, ale jego niekorzystny wpływ ujawnia się zwykle u chorych młodszych lub z epizodem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie.

Niedobór białka C, odpowiedzialny za 10% przypadków trombofilii (14), nie zwiększa raczej ryzyka CRVO. Nie ma bowiem danych potwierdzających możliwość istnienia zależności między tymi zaburzeniami a CRVO (9). W niedużych grupach pacjentów, tak jak np. w badaniu Larssona i wsp. (12), wykazano, że 4 spośród 37 osób z CRVO po 50. roku życia (11%) miały jeden z 3 niedoborów inhibitorów krzepnięcia, tj. białka C, S lub antytrombiny, choć w dużych badaniach populacyjnych chorych z tymi wrodzonymi

zaburzeniami krzepnięcia CRVO należy do rzadkich powikłań. Nie wydaje się zatem, aby niedobór antytrombiny i niedobór białka S lub C były istotnymi czynnikami predysponującymi do CRVO, być może z wyjątkiem chorych poniżej 50. roku życia.

Zwiększone osoczowe stężenie homocysteiny (Hcy), aminokwasu będącego pośrednim metabolitem metioniny zawartej w białku pochodzenia zwierzęcego, odpowiada za blisko 10% przypadków zakrzepicy żyłnej (14). Hiperhomocysteinemię definiuje się jako stężenie Hcy >95. percentyla stężeń w osoczu w populacji kontrolnej, co najczęściej oznacza wartość przekraczającą 13-15 $\mu\text{mol/l}$. Częstość występowania hiperhomocysteinemii szacuje się na ok. 5% w populacji ogólnej.

Hcy oznacza się za pomocą chromatografii cieczowej wysoko wydajnej (HPLC) w osoczu pobranym na czczo na EDTA. Metoda ta pozostaje nadal złotym standardem. Ponadto można wykonać próbę obciążenia doustnego metioniną (100 mg/kg masy ciała), a nieprawidłowe stężenie Hcy po 4 lub 6 godzinach umożliwia zwiększenie liczby osób z zaburzoną metabolizmem aminokwasów siarkowych o dodatkowe 40%.

Przyczynami wzrostu stężenia Hcy mogą być niedobór folianów, B_{12} i/ lub B_6 (kofaktorów enzymatycznych) oraz mutacje genów enzymów odpowiedzialnych za: 1) remetylację Hcy: reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR), zwłaszcza transycja C677T (tzw. wariant termolabilny), występująca u ok. 40% populacji ogólnej, lub 2) transulfurację Hcy: β -syntazy cystationiny (CBS). Jednak najczęstsza mutacja genu enzymów regulujących metabolizm aminokwasów siarkowych, 677T MTHFR, prowadzi do hiperhomocysteinemii, gdy dołączają się niedobory pokarmowe folianów lub witaminy B_{12} (14). Ma to ogromne praktyczne znaczenie, ponieważ suplementacja tych witamin powoduje normalizację stężenia Hcy w większości przypadków, także u nosicieli allelu 677T MTHFR.

Dostępne dane wskazują, że hiperhomocysteinemia zwiększa znamienne zagrożenie wystąpieniem niedrożności żyły środkowej siatkówki, a także pogarsza rokowanie, prowadząc do większego upośledzenia zdolności widzenia (15). Marcucci i wsp. (13) wykazali niedawno na podstawie wielowymiarowej analizy przeprowadzonej u 100 chorych z CRVO w wieku 18-77 lat, że zwiększone stężenie Hcy jest niezależnym czynnikiem ryzyka zamknięcia żyły środkowej (OR 11; 95% CI 3,6-36,2). Hiperhomocysteinemię stwierdza się przeciętnie u 20 do 40% osób z CRVO. Obliczono, że wzrost stężenia Hcy o 1 $\mu\text{mol/l}$ ponad górną granicę wartości referencyjnych wiąże się ze wzrostem ryzyka CRVO o blisko 20% (16). W serii 63 chorych z CRVO Boyd i wsp. (3) nie stwierdzili jednak zależności pomiędzy stężeniem Hcy oznaczanym immunoenzymatycznie a ryzykiem wystąpienia choroby. Mimo tych negatywnych wyników większość badaczy potwierdza, że zwłaszcza w populacjach ze zwiększonym stężeniem Hcy istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem Hcy a ryzykiem CRVO. Warto jednak pamiętać, że wzrost stężenia Hcy może być wtórny do ostrego epizodu zakrzepowego i może nie odzwierciedlać rzeczywistej regulacji metabolizmu metioniny u ustroju.

Badano także przyczyny wzrostu stężenia Hcy u chorych z CRVO. Wydaje się, że hiperhomocysteinemię wywołuje w tych przypadkach niedobór witamin, głównie folianów. Stwierdzano bowiem znamienne mniejsze stężenia folianów u chorych z CRVO w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano natomiast częstszej obecności allelu MTHFR 677T u osób z CRVO, co wskazuje, że hiperhomocysteinemia u tych chorych ma raczej przyczyny środowiskowe i nie

jest uwarunkowana znanymi polimorfizmami genetycznymi. Nie wiadomo jednak, jak brzmi odpowiedź na niezwykle ważne pytanie kliniczne: czy normalizacja stężenia Hcy za pomocą witamin zmniejsza częstość CRVO?

Inną punktową mutacją, która zwiększa znamienne ryzyko zakrzepicy żyłnej, jest **polimorfizm genu protrombiny G20210A** w rejonie promotorowym, opisany w 1996 roku. Obecność allelu 20210A powoduje wzrost stężenia i aktywności protrombiny. Częstość występowania tego wariantu allelicznego szacuje się na 1-3% w populacji rasy białej. Występuje on u 5-10% chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (14). Obecność allelu 20210A wykrywa się podobnie jak czynnik V Leiden metodą PCR.

Większość danych wskazuje, że obecność allelu 20210A nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia niedrożności żyły środkowej siatkówki (3), choć we Włoszech stwierdzono zwiększoną częstość allelu 20210A u chorych z CRVO (1).

Poszukując hemostatycznych czynników sprzyjających wystąpieniu CRVO, stwierdzono, że upośledzenie fibrylizacji prowadzić może również do powikłań okulistycznych na tle zakrzepowym. Wiele danych sugeruje, że **zwiększony poziom inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1)** w osoczu krwi żyłnej nie tylko odpowiada za 1-3% przypadków zakrzepicy żyłnej (14), ale również wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CRVO. Glueck i wsp. (7) wykazali, że zwiększony poziom PAI-1 występuje u 24% chorych z CRVO, podczas gdy w grupie kontrolnej częstość tej nieprawidłowości wynosi 5%. Potwierdzili w ten sposób wcześniejsze doniesienie Wiliamsa i wsp. (17). W niedawno opublikowanych wynikach badań grupy 100 chorych z CRVO zwiększone stężenie PAI-1 okazało się niezależnym czynnikiem ryzyka tej choroby (OR 8,9; 95% CI: 3,5-41,3) (13). Podobny mechanizm działania postuluje się dla zwiększonego stężenia lipoproteiny (a). Ten rodzaj cząsteczki LDL charakteryzuje się zdolnością hamowania działania plazminy. Bondello i wsp. (2) stwierdzili ponad 4-krotnie większą częstość występowania zwiększonego stężenia lipoproteiny (a) wśród chorych z CRVO w porównaniu z grupą kontrolną.

Warto wspomnieć o jeszcze jednej przyczynie trombofilii, jaką jest **nadmierna aktywność FVIII** (14). W 1995 roku analiza wyników badania Leiden Thrombophilia Study pozwoliła wykazać, że ryzyko zakrzepicy żyłnej rośnie 4,8 razy przy FVIII >150 IU/dl w porównaniu z sytuacją, gdy poziom FVIII nie przekracza 100 IU/dl (16). Boyd i wsp. (3) opublikowali jedyne jak dotąd większe badanie oceniające zależność między poziomem FVIII a ryzykiem CRVO, nie znajdując związku między tymi zmiennymi. Konieczne są dalsze badania, aby definitywnie rozstrzygnąć tę kwestię.

Podsumowując, hemostatyczne czynniki ryzyka odgrywają znaczącą rolę w patofizjologii CRVO. Najbardziej przekonujące są dane wskazujące, że obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, podwyższone stężenie homocysteiny oraz PAI-1, a u osób młodych lub w średnim wieku także najpewniej obecność czynnika V Leiden sprzyjają rozwojowi CRVO. Trzeba jednak podkreślić, że wnioski te opierają się na seriach zwykle kilkudziesięciu przypadków oraz badaniach kliniczno-kontrolnych w grupach o podobnej liczebności. Wydaje się, że przyczyn rozbieżności w wynikach należy doszukiwać się w różnych cechach demograficznych badanych populacji, geograficznym zróżnicowaniu częstości występowania niektórych defektów, np. czynnika V Leiden, czy też kryteriach rozpoznawania zarówno trombofilii, jak i samej choroby. Istnieje zatem potrzeba przeprowadzenia wielośrodkowych badań w celu określenia roli

trombofilii w rozwoju CRVO w różnych grupach wiekowych. Z punktu widzenia praktyki klinicznej najważniejsza jest obecnie odpowiedź na pytanie, kiedy należy zlecić badania w celu wykluczenia lub potwierdzenia trombofilii w niedrożności żyły środkowej siatkówki. Podobnie jak w przypadku zakrzepicy żyłnej o niejasnej etiologii, nie wykonuje się takich oznaczeń u osób w podeszłym wieku. Lahey i wsp. (11) zalecają skierowanie pacjenta z CRVO, mającego <56 lat życia, na takie badania po wcześniejszej ocenie ciśnienia tętniczego oraz wewnątrzgałkowego, morfologii pełnej krwi, glikemii i lipidogramu, jeśli wypadły one ujemnie. Taki panel badań w kierunku nadkrzepliwości, ze szczególnym uwzględnieniem dwóch najbardziej prawdopodobnych czynników trombofilii, tj. przeciwciał antyfosfolipidowych oraz hiperhomocysteinemii (5), wydaje się szczególnie wskazany u osób z obustronną niedrożnością żyły środkowej siatkówki lub z systemową zakrzepicą w wywiadzie własnym lub rodzinnym.

Na podstawie przeprowadzonej analizy piśmiennictwa można wnioskować, że nierzadką przyczyną zakrzepicy naczyń żylnych siatkówki, głównie u osób młodych i w średnim wieku, jest wrodzona lub nabyta trombofilia. Postępowanie w CRVO powinno koncentrować się na poszukiwaniu i leczeniu towarzyszącej choroby ogólnoustrojowej, takiej jak nadciśnienie lub hipercholesterolemia, ale musi uwzględniać zaburzenia prowadzące do nadmiernej krzepliwości krwi. Należy pamiętać, że leczenie predysponującego schorzenia ogólnego nie wpływa na rozwój powikłań już dokonanego zakrzepu żył siatkówki, ale może zapobiec ponownym incydentom CRVO oraz zakrzepicy w oku towarzyszącym.

PIŚMIENNICTWO: 1. Albissini R., Coppola A., Loffredo M. et al.: *Retinal vein occlusion and inherited conditions predisposing to thrombophilia*. *Thromb Haemost*, 1998, 80, 702-703. 2. Bandello F., Viganò D'Angelo S., Parlavaccchia M. et al.: *Hypercoagulability and high lipoprotein (a) levels in patients with central retinal vein occlusion*. *Thromb. Haemost.*, 1994, 72, 39-43. 3. Boyd S., Owens D., Gin T. et al.: *Plasma homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T and factor II G20210A polymorphisms, factor VIII, and vWF on central retinal vein occlusion*. *Br. J. Ophthalmol.*, 2001, 85, 1313-1319. 4. Cervera R., Piette J. C., Font J. et al.: *Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients*. *Arthritis Rheum*, 2002, 46, 1019-1027. 5. Fegan C. D.: *Central retinal vein occlusion and thrombophilia*. *Eye*, 2002, 16, 98-106. 6. Glacet-Bernard A., Bayani N., Chretien P. et al.: *Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions*. *Arch. Ophthalmol.*, 1994, 112, 790-795. 7. Glueck C. J., Bell H., Vadlamani L. et al.: *Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion*. *Arch. Ophthalmol.*, 1999, 117, 43-49. 8. Gottlieb J. L., Blice J. P., Mestichelli B. et al.: *Activated protein C resistance, factor V Leiden and central retinal vein occlusion in young adults*. *Arch. Ophthalmol.*, 1998, 116, 577-579. 9. Greiner K., Peetz D., Winkgen A. et al.: *Genetic thrombophilia in patients with retinal vascular occlusion*. *Int. Ophthalmol.*, 1999, 23, 155-160. 10. Gutman F. A.: *Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion*. *Ophthalmology*, 1983, 90, 481-483. 11. Lahey J. M., Tunc M., Kearney J. et al.: *Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with retinal vein occlusion who are less than 56 years of age*. *Ophthalmology*, 2002, 109, 126-131. 12. Larsson J., Hillarp A., Olafs-

dottir E., Bauer B.: *Activated protein C resistance and anticoagulant proteins in young adults with central retinal vein occlusion*. Acta Ophthalmol. Scand., 1999, 77, 634-637. **13.** Marcucci R., Bertini L., Giusti B. et al.: *Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion*. Thromb. Haemost., 2001, 86, 772-776. **14.** Thomas R. T.: *Hypercoagulability syndromes*. Arch. Intern. Med., 2001, 161, 2433-2439. **15.** Vine A. K.: *Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion*. Am. J. Ophthalmol., 2001, 129, 640-644. **16.** Weger M., Stanger O., Deutschmann H. et

al.: *Hyperhomocyst (e) nemia, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, as a risk factor in branch retinal vein occlusion*. Ophthalmology, 2002, 109, 1105-1109. **17.** Williamson T. H., Rumley A., Lowe G. D. O.: *Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study*. Br. J. Ophthalmol., 1996, 80, 203-208.

Praca wpłynęła do Redakcji 30.07.2002 r. (136).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Anetta Undas
II Katedra Chorób Wewnętrznych
ul. Skawińska 8
31-066 Kraków

REKLAMA 1/2

WOJSKOWY INSTYTUT MED.

SUPLEMENT

str. 147