

Sclerosis multiplex a vrodená trombofília

doc. MUDr. Eleonóra Klímová, CSc.¹, MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.², doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.³, MUDr. Beáta Beňová⁴

¹Klinika neurológie FNŠP J. A. Reimana a FZ PU v Prešove

²Neurologická klinika FN L. Pasteura a LF UPJŠ, Košice

³Centrum hemostázy a trombózy, Hemo-Medika s. r. o., Prešov/Košice

⁴Hematologická a transfuziologická ambulancia, Košice

Sclerosis multiplex (SM) je heterogénnym ochorením centrálného nervového systému (CNS) s variabilnou klinickou symptomatológiou. Jej prvé klinické prejavy môžu imitovať celú škálu iných, nielen neurologických ochorení a vyžadujú dôkladnú diferenciálnu diagnostiku. Cieľom našej práce je upozorniť na možnú koincidenciu vrodenej trombofílie a SM, na problémy diferenciálnej diagnostiky izolovaného klinického syndrómu u chorých s vrodenu trombofiliou, ako aj na jej možné komplikácie u pacientov s klinicky potvrdenou SM. V retrospektívnej analýze 412 pacientov SM centier v Košiciach a Prešove sme našli 24 pacientov s takouto poruchou hemostázy. Podľa našich dostupných informácií nebola táto problematika v populácii pacientov so SM na Slovensku doteraz skúmaná.

Kľúčové slová: sclerosis multiplex, izolovaný klinický syndróm, vrodená trombofília.

Multiple sclerosis and inherited thrombophilia

Multiple sclerosis (MS) is a heterogenous disease of central nervous system (CNS) with variable clinical signs. The onset of MS may imitate the whole scale of different, not only neurological diseases and detailed differential diagnosis of it is recommended. The goal of our study was to alert the possible coincidence of MS and inherited thrombophilia, the difficulties in diagnosis of clinically isolated syndrome suspected from MS in patients with inherited thrombophilia and analyse its possible complications in patients with clinically definitive MS. Out of 412 MS patients from both MS centres in Košice and in Prešov we have found in retrospective analyses 24 ones with this deficiency of haemostasis. Due to our information, this topic was not researched in Slovak MS population so far.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, inherited thrombophilia.

Neurol. pro praxi 2010; 11(6): 410–414

Zoznam skratiek

APC-R – rezistencia na aktivovaný proteín C
AT – antitrombin
CNS – centrálny nervový systém
EDSS – Expanded Disability Status Scale
FVL – faktor FV-Leiden
HC – homocysteín
IKS – izolovaný klinický syndróm
MTHFR – metyl-tetrahydrofolát-reduktáza
PAI – inhibitor aktivátora protrombínu
PC – protein-C
PS – protein-S
RRSM – relapsujúco-remitujúca SM
SPSM – sekundárne progresívna SM
SM – sclerosis multiplex
TS – trombofilné stavy
T2VO – signál lézie v T2 váženom obraze pri MR vyšetrení

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) je heterogénnym ochorením centrálného nervového systému s variabilnou klinickou symptomatológiou. Jej prvé klinické prejavy môžu imitovať celú škálu iných, nielen neurologických ochorení a vyžadujú dôkladnú diferenciálnu diagnostiku.

Trombofilné stavy (TS) sú vrodené alebo získané poruchy hemostázy, patofyziologicky

a štatisticky spájané so zvýšeným rizikom vzniku trombózy. Ich najčastejšou klinickou manifestáciou je žilová trombóza (Poul a Kessler, 2009). Vrodená predispozícia k trombóze spôsobuje buď nedostatočnú inhibíciu v kaskáde krvného zrážania (stratou funkcie pre prítomnú mutáciu), alebo vedie k zvýšenej aktivite zrážania (funkcia nadobudnutá mutáciou) (Varga, 2007).

Vrodené abnormality akými sú mutácia FV-Leiden (FVL), mutácia FII-G 20210A, deficit antitrombínu, proteínov C a S sú dnes považované za všeobecne známe rizikové faktory pre venózne trombembolizmus. Rezistencia na aktivovaný proteín C (APC-R), podmienená prítomnosťou FVL, je najčastejším vrodeným, geneticky podmieneným TS u príslušníkov bielej rasy (Hudeček et al., 2003).

Homocysteín (HC), aminokyselina obsahujúca síru, je intermediárnym produktom methionínového metabolizmu. Pre normálny metabolizmus HC boli identifikované 3 kľúčové enzýmy: cystatión-β-syntáza, metyltetrahydrofolát homocysteín metyltransferáza a 5,10-metyl-tetrahydrofolát-reduktáza (MTHFR) katalyzujúca remetyláciu homocysteínu. Hyperhomocysteinémia (hyper HC) je považovaná za nezávislý rizikový faktor predčasnej

aterosklerózy (McCully, 1996). Abnormality MTHFR môžu vyvolávať hyper HC, i keď v súčasnej dobe nie je jednoznačne stanovená priama súvislosť medzi mutáciou MTHFR C677TT (termolabilný variant), zvýšenou hladinou homocysteínu a rizikom vzniku trombózy (Slavík et al., 2009; Keijzer et al., 2007). Prehľad vrodených TS uvádza tabuľka 1.

Cieľom našej práce bolo retrospektívne hodnotenie výskytu vrodenej TS u pacientov so SM. Vyšetrenia na dôkaz TS boli indikované pacientom s izolovaným klinickým syndrómom (IKS) v rámci diferenciálnej diagnostiky ochorenia a pacientom s klinicky definitívnou SM na základe klinicky dokázanej prekonanej trombogénnej príhody alebo pre suspektnú koincidenciu TS a SM. U týchto pacientov bol charakterizovaný typ TS, klinický obraz trombogénnej príhody a neurologické symptómy SM. Podľa našich dostupných informácií nebola táto problematika v populácii pacientov so SM na Slovensku doteraz skúmaná.

Materiál a metodika

Do súboru boli zaradení pacienti oboch SM centier z vyššie uvedených neurologických pracovísk, vyšetrení v období od 01. 01. 2006 do 30. 12. 2009 s podozrením na TS na základe:

1. neurologických příznaků (anamnesticky, lékařsky dokumentovaných), které mohli představovat IKS v rámci SM, ale nález na MR mozgu s drobnými, v.s. angiopatickými hyperintenzívními léziami bílejší hmoty mozgu v T2VO nebol pre SM špecifický, ako aj pacienti po IKS s rodinnou anamnézou výskytu trombotických a trombembolických príhod
2. pacienti s klinicky potvrdenou SM – relapsujúco-remitujúcou (RRSM) a sekundárne progresívnou (SPSM) formou ochorenia, s anamnézou prekonanej alebo suspektnej príhody typu trombózy, ev. trombembólie.

Vybraným pacientom boli analyzované: hemokoagulačný skríning (vzorka krvi odobraná do štandardných plastových skúmaviek s citrátom sodným), prirodzené inhibitory zrážania proteín-C (PC), proteín-S (PS), antitrombín (AT), genetické mutácie (MTHFR, FVL, FII protrombín), plazmatický HC, krvný obraz, hematokrit. Hematologické vyšetrenie pacientov a hodnotenie nálezov bolo realizované v Centre hemostázy a trombózy (Hemo Medica s.r.o. Prešov/Košice). Trombofilné mutácie boli stanovené pomocou metodiky Rotor-Gene, na princípe detekcie mutácií génu pre protrombín, FVL, MTHFR. Inhibitor aktivátora protrombínu (PAI) bol stanovený metódou Real-Time PCR. Ďalej boli u chorých hodnotené neurologické symptómy, klinický priebeh SM, stupeň invalidity pomocou Kurtzkeho stupnice Expanded Disability Status Scale (EDSS), parametre mozgovomiechového moku a charakter trombotickej príhody.

Výsledky

Z celkového počtu 412 pacientov spĺňajúcich diagnostické kritériá IKS a SM podľa upravených McDonaldových kritérií (Polman et al., 2005) malo súčasný výskyt IKS/SM a vrodeného TS 24 pacientov – 5,8% (17 žien, 7 mužov). Z nich piati mali IKS (3 ženy, 2 muži), 16 RRSM (13 žien, 3 muži) a traja SPSM (1 žena, 2 muži). Priemerný vek chorých v sledovanom súbore bol v čase vzniku prvých neurologických symptómov 34,6 roka (12–54 rokov), žien 37,3 roka (17–54 rokov), pričom 6 žien malo prvé neurologické prejavy po 45. roku života. Priemerný vek mužov bol 27,6 roka (12–40 rokov). Hodnoty priemerného EDSS skóre v jednotlivých podskupinách súboru sú: IKS – 1.1, RRSM – 2.66, SPSM – 4.83. Prehľad súboru chorých vrátane sledovaných parametrov a spôsobu liečby uvádza tabuľka 2.

Z 24 pacientov so zisteným vrodeným TS malo 21 (87,5%) kombináciu viacerých vrode-

Tabuľka 1. Prehľad vrodených trombofilných stavov, upravené podľa (Mitchel et al., 2007)

Typ II
Faktor V Leiden
Mutácia protrombínu G20210A
Vysoké hladiny homocysteínu pri prítomnej mutácii génu MTHFR
Typ I
Deficit antitrombínu III
Deficit Proteínu C
Deficit Proteínu S
Poruchy plazminogénu a fibrinolýzy/zriedkavé
Zvýšené hladiny faktoru VIII
Vrodený deficit plazminogénu/zriedkavá porucha
Dysfibrinogenémia – s následnou tvorbou abnormálneho fibrinogénu, ktorý sa nemôže fyziologicky metabolizovať. Väčšina pacientov s dysfibrinogenémiou má však normálne laboratórne výsledky, niektorí môžu mať hemoragickú diatézu, resp. u malého počtu chorých boli popísané aj trombotické komplikácie
■ V súčasnosti sa za dokázané genetické rizikové faktory venózneho trombembolizmu považuje šesť abnormalít: defekt/deficit antitrombínu, proteínu C, proteínu S, faktor V Leiden, mutácia protrombínu 20210 a dysfibrinogenémia. Ďalšími možnými sú defekty trombomodulínu (TM), inhibítora tkanivovej cesty (TFPI) ev. aj iné
■ Fenotypicky delíme poruchy na 2 základné typy vyznačujúce sa pri Type I nízkou aktivitou a nízkou hladinou antigénu proteínu, pri Type II nízkou aktivitou pri rôznej hladine antigénu proteínu

ných porúch hemostázy. Niektorú z mutácií MTHFR sme zistili u 70,83% chorých. Izolovanú mutáciu MTHFR – A 1298C malo 7 pacientov (5/2 – homozygotní/heterozygotní nositelia mutácie). Termolabilný variant mutácie MTHFR – C 677T bol zistený u siedmych pacientov (5/2 homozygotní/heterozygotní nositelia mutácie). V štyroch prípadoch bol výskyt mutácie MTHFR spojený s hraničnou/zvýšenou homocysteinémiou. Dvojitá mutácia MTHFR – C 677T/A 1298C bola potvrdená v 4 prípadoch (16,67%), z ktorých dvaja heterozygotní nosiči mutácií mali hraničné/zvýšené hodnoty HC.

Leidská mutácia FV bola nájdená u 6 pacientov (25%), piati sú heterozygotní a jeden homozygotný nositeľ mutácie. Klinicky manifestnú žilovú trombózu DK sme zistili v 9 prípadoch (38,3%), pričom v jednom viedla k vzniku pľúcnej embólie a následnému potvrdeniu vrodeného TS.

Podskupina pacientov po IKS

Piati pacienti prekonalí unifokálny IKS, ale ich nález na mozgovej MR je pre SM atypický (tabuľka 2). Pacientka 5 má v priebehu 3 rokov po IKS stacionárny klinický aj MR nález, vyšetrenie likvoru nebolo indikované. Okrem TS mala zistený aj deficit vitamínu B12, viac než 5 rokov je liečená pre autoimunitnú tyreoiditídu. Ďalší dvaja pacienti s negatívnym likvorovým nálezom sú bez ťažkostí a progresie MR nálezu na mozgu. Dvomi pacientkami s dokázanou oligoklonálnou skladbou imunoglobulínu IgG v likvore po IKS bola indikovaná imunosupresívna liečba. Ani

u jednej z nich nedošlo doteraz k druhému ataku ochorenia.

U pacientiek 6 a 7 výsledok vyšetrenia mozgovomiechového moku podporoval diagnózu SM. Konverziu do klinicky potvrdenej SM aj s progresiou MR nálezu (s výskytom pre SM typických demyelinizačných lézií v T2VO) sme u oboch zaznamenali s odstupom 6/9 mesiacov po IKS.

Podskupina pacientov s RRSM/SPSM

V retrospektívnej analýze prvých príznakov SM dominovalo v tejto podskupine chorých multifokálne postihnutie CNS so závažnejším klinickým priebehom (tabuľka 3). Všetci pacienti po potvrdení TS začali užívať adekvátnu hematologickú liečbu.

Diskusia

Trombofília, či už vrodená alebo získaná, predisponuje postihnutého jedinca k vzniku trombózy, predovšetkým vo venóznom riečisku. Dôsledkom tejto predispozície sú najmä hlboké žilové trombózy dolných končatín alebo pľúcny embolizmus, obe môžu byť smrteľné. U mnohých jedincov môže byť vrodená trombofília potencovaná ďalšími známymi faktormi získanej trombofilie, akými sú napríklad rakovina, obezita, diabetes mellitus, antifosfolipidový syndróm, chirurgické výkony, dlhodobá liečba kortikoidmi (Shaw, 2006). Každý z uvedených faktorov sa môže u pacientov so SM vyskytnúť, najmä v praxi častá dlhodobá liečba kortikoidmi. Približne 50% trombembolických príhod v gravidite je

Tabuľka 2. Súbor chorých s IKS/SM a TS. Komplexný prehľad demografických údajov, klinických foriem SM, EDSS, likvorových nálezov, typov trombofilnej poruchy, trombotickej príhody a liečby

Pacient/ rod, rok narodenia	Forma SM/ od roku/ EDSS	Likvor		Trombofilná porucha	Trombotická príhoda	Liečba
		OKP IgG (počet)	ITS IgG %			
1.Ž, 1957	IKS 2006 1.5	+	59	Thodnoty FVII, IX, XI, mutácia MTHFR A 1298C-homozygot, hyper HC, FVL-normal	Negat/+ RA	Imuran® Ac.folicum
2. M, 1973	IKS 2007 1.0	-	-	Hyperkoagulácia vo vnútornom systéme HS, Iaktivita KF, mutácia MTHFR A 1298C-heterozygot, HC-norma, FVL-normal	Negat	Sine
3.M, 1984	IKS 2008 1.0	-	-	Mutácia MTHFR-A129C-homozygot s hraničným HC, známky aktivácie fibrinolýzy, FVL- normal	Negat	Sine
4. Ž, 1952	IKS 2006 1.0	+	15	APC rezistencia, FVL-heterozygot, deficit PS, ↑ aktivita FII, FVII a XI so známkami aktivácie IVZ.	Negat/+RA	Imuran®
5. Ž, 1955	IKS 2007 1.0	bez		Mutácia MTHFR-C667T heterozygot, HC norma. Deficit vitamínu B12	Negat	Vit.B12
6.Ž, 1960	RRSM 2010 1.0	5	50	Vrodený deficit FXII	Negat/RA+	Avonex® ANP
7.Ž, 1974	RRSM 2007 2.0	-	35	vrodená APC rezistencia FVL- heterozygot, vysoká aktivita FVII, mutácia MTHFR C677T-homozygor, HC – norma	2x trombóza DK po pôrode, pred IKS	Avonex® Warfarin®
8.Ž, 1978	RRSM 2005 3.0	10	40	mutácia MTHFR A 1298C-homozygot, ↑ aktivita FVII, hyperfibrinogénia, HC-norma	Negat	Rebif® 22 µg
9.Ž, 1961	RRSM 2007 2.5	+	40	vrodená APC rezistencia, FVL-heterozygot, mutácia MTHFR A 1298C-homozygot	Negat/+ RA	Tysabri® Ticlid® Ac.folicum
10.Ž, 1986	RRSM 2008 3.0	12	66	Deficit proteínu S (PS)	Trombóza DK	Betaferon® Vessel due F® Ipaton®
11.M, 1984	RRSM 2008 1.5	8	15	Mutácia MTHFR A 1298C heterozygot, HC ľahko I, mierne známky aktivácie IVZ, FVL normal	Negat/+RA	Betaferon® Od 08/2009 bez údajov
12.Ž, 1967	RRSM 2009 1.5	12	51	Mutácia MTHFR-C677T-heterozygot, HC norma, FV-L normal	Trombóza DK	Rebif®-44 µg ANP
13.Ž, 1975	RRSM 2004 4.0	+	62	vrodená APC rezistencia FVL-heterozygot, deficit PS, mutácia MTHFR A/C heterozygot s hraničným HC	Trombóza DK	Copaxone®, Vessel due F®
14.Ž, 1976	RRSM 2009 1.5	10	70	mutácia FII 20210 heterozygot, deficit PS, mutácia MTHFR 1298C homozygot, HC v norme, FVL-normal	Trombóza DK po pôrode, pred sta- novením dg.SM/+RA	Rebif®22 µg ANP
15.Ž, 1970	RRSM 2008 3.5	+	52	PAI-I heterozygot, FVL-heterozygot, MTHFR C 677T/A1298C heterozygot s hyper HC, deficit PS	Trombóza DK	Betaferon® Warfarin®
16.M, 1963	RRSM 2004 3.5	+	50	Deficit PS, mutácia MTHFR–C677T s hyper HC, Iaktivita FV, FVII, FIX, FXI, FII, mutácia FXII-C46 heterozygot, mutácia FXIII-val 34 leu heterozygot, hyper HC	Negat	Betaferon® Ipaton® Vessel due-F® Ibustrin, Gingio
17.M, 1966	RRSM 2000 3.5	20	-	GPI/GPII –heterozygot hyper HC	Negat, nevysvetliteľné bolesti DK	Rebif® 22 µg, Vessel due F®, Vitamín B12,B1
18.Ž, 1959	RRSM 1993 3.5	+	+	FVL-heterozygot PAI-homozygot, GPI a GPIII heterozygot	Trombóza DK sekundárna epilepsia	Rebif® 22 µg Warfarin®

Tabulka 2. Pokračování

19.Ž, 1975	RRSM 2007 1.5	+	60	Hyperkoagulácia vo vnútornom systéme HS, mutácia MTHFR C 677T homozygot s hyper HC I. st., mutácia Fbg G 455-A heterozygot, mutácia PAI 4G/5G, mutácia FXIII val 34 leu homozygot, mutácia FXII C46T, hyperagregabilita po AD (PFA opakovane po 4 induktoroch v norme, hypochrómna normocytová anémia I. st., FVL- normal	1x abortus imminens/+ RA epilepsia	Imuran® Ac.folicum Vessel Due F®
20.Ž, 1975	RRSM 2007 3.5	+	48	TS kombin. Etiológie, hyper KS s aktiváciou IVZ získaný po kortikoidoch, dvojitá mutácia MTHFR-heterozygot, HC v norme, FVL-normal	Nevysvetliteľné bolesti DK, epilepsia	Rebif® 44 µg ANP
21.Ž, 1974	RRSM 2005 3.5	-	27	FVL heterozygot, deficit PS, hyper HC	Negat	Rebif® 22 µg Vessel Due F®
22.Ž, 1961	SPSM 2008 4.5	+	+	PAI-homozygot, MTHFR –C 677T heterozygot	2x abortus imminens 1x Trombóza DK	Betaferon® ANP
23. M, 1965	SPSM 2007 4.5	-	18	deficit PS a PC, deficit FIX, FVL-homozygot	Negat/+RA	Betaferon® Vessel Due F
24. M, 1972	SPSM 2006 5.5	+	+	Znížený potenciál vo vnútornom systéme hemostázy, Iaktivita KF, susp.LA, dvojitá mutácia MTHFR heterozygot, mutácia FXIII val34leu homozygot, mutácia protrombínu 20210 heterozygot, Iaktivácia/agregabilitaTr, FVL-normal.	Trombóza v. poplitea I.sin. plúcna embólia	Betaferon®, Imuran® Prednison®/ do XII-2009 Warfarin®

■ OKP (oligoklonálne pásy imunoglobulínu IgG v likvore), do 01. 08. 2008 zisťované imunofixáciou na agaróze. Laboratórium potvrdzovalo iba ich prítomnosť/ chýbanie, preto označenie v tabuľke + alebo – Od 01. 08. 2008 je pre stanovenie prítomnosti OKP použitá metodika izoelectrickej fokusácie (IEF)s presným určením počtu prítomných OKP

■ ITS – intratekálna syntéza IgG

■ +RA, výskyt opakovaných trombotických príhod v príbuzenstve 1. a 2. stupňa

■ I (zvýšenie hodnôt)

spájaných s dedičnou alebo získanou trombofiliou (Sudrová et al., 2007). Na možné súvislosti u mladých pacientek s SM plánujúcich rodinu málokedy myslíme.

Aj hyperhomocysteinémia (v 5–10% je príčinou všetkých trombotických príhod) môže byť vrodená alebo získaná (podmienená nízkymi hladinami vitamínov B6 a B12, kyseliny listovej). Medzi genetické dispozície patrí raritný deficit cystatión-beta-syntetázy, ktorej homozygotná forma predstavuje klasickú formu hyperHC s veľmi vysokými hladinami HC. Druhou príčinou hyperHC je častá mutácia génu MTHFR, ktorá vedie k termolabilnej variante enzýmu C677TT s ľahko zvýšenou hladinou HC. V súčasnej dobe nie je jednoznačne stanovená priama súvislosť medzi variantou mutácie MTHFR C677TT, zvýšenou hladinou homocysteínu a rizikom vzniku trombózy (Slavík et al., 2009; Keijzler et al., 2007). Podľa niektorých autorov je genetický polymorfizmus MTHFR často chybne považovaný za vrodenú trombofiliu (Varga, 2007).

Vrodená trombofília bola potvrdená (za vopred stanovených podmienok výberu pacientov) u 24 (5,8%) zo 412 pacientov sledovaných po IKS a s definitívnou SM v oboch SM centrách. Niektorú z mutácií MTHFR mali 17 chorí (70,83%), s hraničnou/hyper HC len šiesti. Leidenskú mutáciu FV, ktorá podmieňuje celoživotné riziko vzniku

Tabulka 3. Prehľad/kombinácia začiatočných neurologických symptómov pacientov s IKS/SM a TS

Symptóm/syndróm	Počet pacientov
Ponto-cerebellárny syndróm	4 (1x u IKS)
Spastická paraparéza DKK	1
Monokulárna optická neuritída	5 (3x u IKS)
Paroxysmálne hemiparestézie končatín, rotačné vertigo	4
Spastická hemiparéza, závrativosť	3
Kognitívna dysfunkcia, kmeňový syndróm	1
Hemiparestézie končatín, hemispasmus faciei, závrativosť	1
Urgentná mikcia, bolesti a parestézie DKK	1
Kmeňový syndróm (diplopia, neuralgia n. V/2)	1
Vertigo, tras hlavy dystonického charakteru, kvadruparéza s akcentom na DKK	1
Hypestéza jednej DK, ataxia trupu a končatín	1
Centrálny vestibulárny syndróm	1 (1x u IKS)

trombózy stúpajúce s vekom – v porovnaní so zdravou populáciou u heterozygotov 8-násobne, u homozygotov až 80-násobne, a vytvára podmienky pre početné interakcie s ďalšími vrodenými, respektíve získanými TS (Hudeček et al., 2003) sme zistili u šiestich pacientov (25%). Piaty z nich sú heterozygotní nositelia mutácie.

Získané výsledky poukazujú na nízky výskyt koincidencie TS a SM, ale podľa nášho názoru môže táto koincidencia významne meniť priebeh ochorenia výskytom ďalších neurologických symptómov z poškodenia CNS, ktoré mô-

že byť spôsobené aj inou etiopatogenetickou noxou než je SM, napr. aj trombembolickou mikroangiopatiou. Neurčité, menlivé, pacientom často nevysvetliteľné subjektívne ťažkosti, najmä závraty, rôzne tranzitórne symptómy charakteru ľahkých kognitívnych porúch a parestézií končatín, poruchy spánku, nervozita bez príčiny, nadvádzajú k indikácii vyšetrenia TS a v pozitívnom prípade k prikloneniu sa k etiológii angiopatie mozgu viac než k prejavom SM.

Uvádzané klinické prejavy by nás mali viesť k podozreniu na TS u SM pacienta a k indikácii vy-

šetrenia. Takýmto postupom môžeme v prípade potvrdenia TS a s jeho následnou liečbou predísť závažným, život ohrozujúcim komplikáciám. Zaujímavé je retrospektívne zhodnotenie prvých prejavov ochorenia pacientov s klinicky definitívnou SM a dokázaným TS – sú multifokálne.

Vo svetle dnešných, v praxi akceptovaných vedeckých poznatkov je klinický význam zisteného TS u pacientov so SM predovšetkým profylaktický, nakoľko títo chorí vyžadujú doživotné hematologické sledovanie, antiagregačnú, resp. antiagregačnú liečbu a špeciálne opatrenia počas rizikových situácií. Z pohľadu diferenciálnej diagnostiky izolovaného klinického syndrómu je dôležité aktívne vyhľadávanie trombotických príhod v osobnej a rodinnej anamnéze chorých, ktorí ho prekonali, ako aj správne klinické i rádiologické zhodnotenie možného súčasného výskytu vaskulárnych ischemických a zápalových demyelinizačných lézií v MR obraze mozgu. Za najťažšiu v tejto problematike považujeme diferenciáciu možných vaskulárnych lézií po prekonanom IKS pacientov s pozitívnou oligoklonálnou skladbou IgG v mozgovomiechovom moku.

Záver

Naša prierezová štúdia mala za cieľ poukázať na možnosť súčasného výskytu IKS/SM a TS, stanoviť percentuálny podiel tejto koincidencie v súbore 412 chorých, charakterizovať typ trombofílie, trombogénnej poruchy, neurologických a sociodemografických dát chorých, poukázať na problémy diagnostiky IKS. Predpokladáme, že sme otvorili „Pandorinu skrinku“... Zistenie významu vplyvu TS na priebeh SM vyžaduje dlhodobé sledovanie chorých a vyhodnotenie viacerých dát, čomu sa plánujeme venovať v budúcnosti.

Literatúra

1. Hudeček J, Dobrotová M, Hybenová J, Ivanková J, Meluš V, Pullman R, Kubisz P. Faktor V Leiden a slovenská populácia. *Vnitř. Lék.* 2003; 49(11): 845–850.
2. Keijzer MB, Borm GF, Blom HJ, Bos GM, Rosendaal FR, den Heijer M. No interaction between FV-L and hyperhomocysteinemia or MTHFR 677TT genotype in venous thrombosis. Results of a meta-analysis of published studies and a large case-only study. *Thromb. Haemost.* 2007; 97(1): 32–37.
3. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat. Med.* 1996; 2: 386–389.
4. Mitchel RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Thrombophilia, Chapter 4 in: Robbins Basic Pathology, 8th ed., Philadelphia: Saunders 2007, ISBN 1-4160-2973-7. dostupné na internetovej doméne: www.Wikipedia.
5. Polman C, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thomson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the McDonald criteria. *Ann. Neurol* 2005; 58: 840–846.
6. Poul H, Kessler P. Trombofilní stavy: význam pro prevenci a léčbu žilního tromboembolizmu. *Vnitř. Lék.* 2009; 55(3): 242–250.
7. Shaw DM. Factor V Leiden: An Overview. *Clinical Laboratory Science*, Fall 2006 by Shaw, Donna M. http://finarticles.com/p/articles/mi_qa3890/is_200610/ai_n17194879/.
8. Slavík L, Krčová V, Hluší A, Procházková J, Úlehlová J. Molekulární metody v diagnostice trombofilních stavů. *Vnitř. Lék* 2009; 55(3): 302–309.
9. Sudrová M, Kvasnička J, Linhartová P, Mazoch J. Trombofilie v těhotenství – fyziologie a patofyziologie hemokoagulačních změn v normální graviditě a při některých patologických těhotenských stavech. *Čas. Lék. Čes.* 2007; 146(11): 853–857.
10. Varga E. Inherited Thrombophilia: Key Points for Genetic Counseling. *Journal of Genetic Counseling*, 2007; 16(3): 261–277.

doc. MUDr. Eleonóra Klímová, CSc.

Klinika neurologie FNŠP J. A. Reimana

a FZ PU v Prešove

Hollého 14, 081 81 Prešov

klimova@fnšppresov.sk