

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
CASE REPORTS

ФАКТОР V LEIDEN МУТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПОЛИАРТРАЛГИЯ (КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА)

Д. Танев¹, Р. Робева², С. Андонова³, А. Савов³¹Клиника по вътрешни болести, НМТБ "Цар Борис III" – София²УСБАЛЕ "Акад. Ив. Пенчев", Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – София³Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ "Майчин дом", Медицински факултет, Медицински университет – София

Резюме. Пациентите с ревматични заболявания може да са изложени на повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) поради наличното възпаление, автоимунни нарушения, продължително обездвижване и употреба на кортикостероиди (КС). Поради това в тази специфична група са необходими повече усилия за идентифициране на подлежащите протромботични фактори и разработване на превантивни стратегии. Тук представяме два случая на млади мъже с полиартралгия и непровокирани венозни тромбози. Първият пациент е претърпял феморопоплитеална тромбоза след няколко вътреставни приложения на КС, докато у другия не са били налице никакви съпътстващи рискови фактори. Генетичното изследване за наследствена тромбофилия показва хетерозиготно носителство на фактор V Leiden (FVL) мутацията при първия пациент и хомозиготно FVL носителство при втория пациент. Тези два случая показват възможните ползи от тестване за вродена тромбофилия при мъже на възраст под 50 години с полиартралгия, непровокирани ВТЕ и предстояща терапия с КС. Комплексната оценка на тромботичния риск при ревматологични пациенти преди употребата на КС е от решаващо значение за профилактиката на тромбозите.

Ключови думи: артралгия, фактор V Leiden, кортикостероидно лечение, тромбоза

ВЪВЕДЕНИЕ

Пациентите с ревматични заболявания може да са изложени на повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) поради хронично възпаление, намалена физическа активност и съпътстващи автоимунни нарушения [1]. Въпреки това други наследствени или придобити фактори също може да допринасят за повишения риск от тромбози, като например генетичният вариант – фактор V Leiden (FVL) (F5 с.1691G>A), вариантът на протромбиновия ген (F2 с.20210 G>A), дефицитът на протеин С, на протеин S, на антитромбин III, пароксизмалната нощна хемоглобинурия и различните неоплазми [2]. Носителството в хетерозиготно състояние на варианта фактор V Leiden може да увеличи 3,5 пъти разпространението на ВТЕ при пациенти със системен лупус еритематозус в сравнение с пациентите с лупус, които не носят този вариант [3]. FVL е генетична вариация, свързана с наследствена резистент-

ност към активирания протеин С и съответно нарушено инактивиране на фактор Va, което води до повишено наличие на тромбин и тенденция към хиперкоагулация [4]. Въпреки това наличието на FVL не е задължително свързано с клинична изява, а само рисков фактор, поради което повечето носители на FVL никога не развиват тромбози [5]. Понастоящем извършване на генетични изследвания за вродена тромбофилия не се препоръчва в общата популация от пациенти с ВТЕ поради липсата на клинични ползи и специфични превантивни стратегии [6]. Общият риск за възникване на ВТЕ зависи не от един, а от множество рискови фактори, като възраст, затлъстяване, обездвижване, хирургични интервенции, онкологични заболявания и употреба на протромботични лекарства, докато предписването на антикоагулантна терапия не се определя от специфичен генотип [5]. Въпреки това е важно да се изясни ролята на наследствените прокоагулационни генетични варианти при пациенти с

ревматични заболявания, които са изложени на повишен риск от ВТЕ, и при които е необходимо често лечение с кортикостероиди.

Тук представяме два случая на млади мъже с полиартралгия, които са претърпели непровокирана венозна тромбоза. И двамата пациенти се оказват носители на генетичния вариант FVL. Тези клинични случаи показват потенциална полза от извършване на генетични изследвания на варианти, асоциирани с повишен риск за вродена тромбофилия, при мъже под 50 години с ревматологични симптоми и непровокирана ВТЕ, при които се обсъжда КС терапия.

Клинични случаи

Случай 1

Мъж на 39-годишна възраст се оплаква от генерализирани ставни болки и мускулна слабост след спиране на хроничен прием на алкохол. По време на продължителна злоупотреба с алкохол пациентът е диагностициран с хроничен хепатит и алкохолни гърчове. Той обаче не се е оплаквал от болки в ставите, въпреки тежката физическа работа. След преустановяване на етаноловия прием чернодробните маркери на пациента се нормализират и не се наблюдава неврологична симптоматика, но той започва да се оплаква от полиартралгия. Поради дифузните болки в ставите лекуващият невролог предписва краткотрайна терапия с витамин В комплекс и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) – без съществено подобрене. Допълнително, поради изразена болка в рамената, са направени пет вътреставни апликации на депо-кортикостероид (КС). Впоследствие пациентът развива феморопоплитеална венозна тромбоза и започва антикоагулантно лечение. Насочен е към ревматолог за допълнителна оценка. Пациентът е с нормални стойности на С-реактивен протеин – 2.9 mg/l (< 5.0), пикочна киселина и креатинфосфокиназа, нормални рентгенови снимки на раменете, но клинични и ехографски данни за двустранна тендинопатия на супраспиналните мускули. Не са открити други обективни признаци на ревматични или неврологични нарушения. Препоръчани са физиотерапия, НСПВС и намаляване на натоварването, което води до подобряване на болката в рамото с течение на времето. Поради развитата тромбоза в млада възраст е препоръчано комплексно изследване за вродена и придобита тромбофилия. Пациентът е с негативни имунологични маркери (отрицателни стойности на ANA-

screening, антифосфолипидни антитела и ревматоиден фактор), но е установено хетерозиготно носителство на фактор V Leiden при генетичното изследване, поради което е насочен към ангиолог и хематолог за по-нататъшно лечение.

Случай 2

Мъж на 44 години е насочен към ревматолог с оглед полиартралгия от около година. Пациентът е с професия, изискваща големи физически натоварвания, оплаква се от болки и скованост в коленете, глезените, тазобедрените стави, гръбначния стълб и малките стави на ръцете. Не съобщава за придружаващи заболявания, но преди седем месеца е получил непровокирана венозна тромбоза на дясната ръка. Към момента на хоспитализацията той не съобщава за допълнителни системни симптоми и лабораторните му параметри, включително С-реактивен протеин – 0,2 mg/l (< 5,0), пълна кръвна картина, скорост на утаяване на еритроцитите, пикочна киселина, креатинфосфокиназа и ревматоиден фактор, са нормални. Рентгеновите и ултразвуковите изследвания на всички стави също са в норма. Тези данни предполагат диагноза полиартралгия, свързана с тежък физически труд. Препоръчани са промени в начина на живот, намаляване на физическите натоварвания, аналгетици и краткосрочно приложение на НСПВС. Поради непровокираната венозна тромбоза на ръката са назначени изследвания за вродена и имуномедирана тромбофилия. Резултатите показват, че пациентът е хомозиготен носител на фактор V Leiden, докато имунологичните (ANA-screening, антифосфолипидни антитела и ревматоиден фактор) и другите генетични маркери (фактор II G20210A, MTHFR C677T, PAI I 4G/5G) са в норма. Пациентът е насочен към ангиолог и хематолог за проследяване и лечение. Препоръчано е също избягване на кортикостероидна терапия за ставните оплаквания при възможност.

Обсъждане

Представените случаи на полиартралгии демонстрират често срещан и сравнително обичаен клиничен проблем, свързан с болки в ставите поради чести физически претоварвания. Артралгията е диагноза на изключване, която изисква отхвърлянето на сериозни нарушения като възпаление, автоимунно разстройство, травматично увреждане и/или инфекции; съответно терапевтичните опции включват промени в начина на живот, физиотерапия, аналгетици и/

или нестероидни противовъзпалителни лекарства [7, 8]. Интересно е, че полиартралгиите при първия ни пациент се развиват на фона на алкохолна абстиненция, докато преди това, по време на продължителната злоупотреба с алкохол, не са били налични оплаквания, въпреки хроничната раменна тендинопатия. Редица проучвания подчертават тясната връзка между хроничната болка и разстройствата, свързани с алкохолна употреба [9-12]. Прекомерният прием на алкохол може да провокира хронична болка поради повишената честота на травматични наранявания, по-лошото възстановяване след наранявания, дефицита на витамини от група В и развитието на невропатия [9]. От друга страна, алкохолът е добре известен инхибитор на болката и пероралното приложение на етилов алкохол има същите аналгетични свойства, както ниската доза подкожен морфин [13]. Метаанализ, включващ повече от 400 здрави участници, показва, че приемът на алкохол може да предизвика леко повишаване на прага на болката, както и изразено намаляване във възприемането на интензивността на болката [10]. Именно обострянето на хроничната болка е и ключов рисков фактор за рецидив при абстинентни алкохолици [14]. Експерименталните проучвания обясняват аналгетичните ефекти на етанола главно с активирането на GABA и опиоидните системи и потискането на възбуждащото глутаматно сигнализиране [9, 11]. Същите невромедиатори, заедно с някои модулиращи системи в хипоталамуса, включително кортикотропин-освобождаващ фактор и вазопресин, може да допринесат за развитието на хипералгезия и алодиния при преустановяване на алкохолния прием [9, 11, 12, 15]. Следователно, оплакванията от болки в ставите трябва да се тълкуват внимателно при пациенти, възстановяващи се от злоупотреба с алкохол или други зависимости. Освен това в такива случаи пациентите често се нуждаят повече от психологическа помощ, отколкото от агресивно фармакологично лечение на болката.

Другата, необичайна коморбидност и в двата случая е наличието на тромботични инциденти при млади мъже без значими рискови фактори или провокиращи събития. При първия пациент е установена феморопоплитеална венозна тромбоза след многократни приложения на вътреставни кортикостероиди (КС). Системната употреба на КС е свързана с двукратно до трикратно повишен риск от венозен тромбоемболизъм в общата популация [16, 17]. Обратно, вътреставното приложение на КС е свързано с по-малко странични

ефекти поради намалената системна абсорбция [18]. При многократно прилагане на вътреставни инжекции може да се стигне до системна КС концентрация, достатъчна за потискане на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос при повечето пациенти [19]. Следователно, странични ефекти, наподобяващи екзогенен синдром на Кушинг, може да се наблюдават след локална апликация на КС [19, 20]. Например след вътреставно приложение на КС е наблюдавана белодробна емболия при HIV-инфектиран пациент [21]. Следователно, при локално лечение на ревматични заболявания с КС трябва да се отчита съотношението риск-полза за пациентите, също както и при системната терапия, а също и наличието на допълнителни предпоставки за усложнения.

Не е ясно дали локалната употреба на КС е допринесла за тромбозата при първия пациент или се касае за случайно съвпадение. Поради това бяха изследвани и допълнителни рискови фактори. Аналогично, и при втория пациент беше назначено изследване за тромбофилия с оглед по-рано прекараната тромбоза на ръката без провокиращи фактори. Резултатите изключиха аутоимунни нарушения, но и при двамата болни беше потвърдено носителство на фактор V Leiden – по-лекия хетерозиготен вариант при първия и тежък хомозиготен вариант при втория пациент. Понастоящем провеждането на лабораторни и генетични изследвания за тромбофилия е обект на противоречия, тъй като тестването при някои пациенти може да бъде свързано с повече рискове, отколкото ползи [22]. Например изследването без конкретни индикации може да бъде свързано с излишни разходи, фалшивоположителни резултати, погрешно тълкуване на клиничното значение и емоционални увреждания за пациента [22, 23]. Следователно, изследване, трябва да се извършва само когато резултатите може да подпомогнат клиничните решения, като се вземат предвид и предпочитанията на болните [22, 24]. Въпреки това при избрани индивиди, страдащи от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), установяването на вродена или придобита тромбофилия може да подпомогне оценката на риска от рецидиви, продължителността на антиромботичната профилактика и потенциалното влияние на други протромботични фактори, като по този начин би допринесло за персонализирания медицински подход [25]. Понастоящем комплексно изследване за тромбофилия се препоръчва при пациенти с непровокирана дълбока

венозна тромбоза (ДВТ), под 50 години, което оправдава изследванията при нашите пациенти [25, 26]. Установеното носителство на фактор V Leiden вероятно е рисков фактор за тромботичните инциденти, тъй като същите генетични вариации са свързани със седемкратно повишен риск от венозна тромбоза при хетерозиготни и 80-кратно повишен риск при хомозиготни носители [27]. Освен това честотата на носителство на фактор V Leiden е повече от 20% при пациенти с тромбоемболия, но само 5,5-7,1% в общата популация на Балканите [28, 29].

Идентифицирането на наследствени фактори, свързани с хиперкоагулация, е особено важно при пациенти, страдащи от ревматични заболявания, поради честата имобилизация, системното възпаление и повишеното вътреставно и системно използване на КС в лечебния план [30]. Въпреки че употребата на КС може да е полезна при някои автоимунни хиперкоагулационни състояния, напр. рефрактерен или катастрофален антифосфолипиден синдром, поради мощната имunosупресия [31, 32] тя може да бъде допълнителен рисков фактор при наследствени протромботични състояния. Оралният прием на КС се свързва със значително повишен риск от венозен тромбоемболизъм най-вече през първата седмица след експозицията, въпреки че не е ясно дали този ефект се дължи само на КС или и на основното възпалително заболяване [33]. Ендогенният синдром на

Кушинг например се свързва с 18 пъти по-висок риск от непровокиран ВТЕ поради директния ефект на повишените кортизолови нива върху производството на фактори на кръвосъсирването – факт, пренебрегван от повечето препоръки, коментиращи рисковите фактори за ВТЕ [34, 35]. Следователно, при пациенти, страдащи от ревматични заболявания, трябва да се отчита тромбогенната природа на кортикостероидите [35, 36] и да се оценяват допълнителните рискови фактори, които биха могли да амплифицират тромботичния риск. За съжаление, все още липсват проучвания, които да изяснят ролята на наследствените тромбофилии за развитието на ВТЕ при ревматологични пациенти, провеждащи лечение с кортикостероиди. Независимо от това, оценката на глобалния тромботичен риск при ревматологични пациенти преди прилагането на КС е от решаващо значение, за да се избегнат бъдещи усложнения [25, 30].

В заключение, представихме два случая на млади мъже, страдащи от тромбози, без провокиращи фактори и полиартралгия, вследствие на прекомерно физическо натоварване. Генетичният тест за наследствена тромбофилия разкри носителство на фактор V Leiden и при двамата пациенти (съответно в хетерозиготен и хомозиготен вариант). Комплексната оценка на тромботичния риск при ревматологични пациенти преди включване на терапия с кортикостероиди е от съществено значение за първичната и вторичната профилактика на ВТЕ.