

Prevalence vrozených trombofilií u pacientek s těžkou formou ovariálního hyperstimulačního syndromu

Š. Machač, M. Procházka, M. Lubušský

Souhrn: Cíl práce: Sano i pre alenci marker ro en ch rombofilií pacien ek, jejich im lace program IVF b la komplik o na ro ojem k form o ari ln ho h per im la n ho ndrom (OHSS). T p pr ce: kohor o die. *Materiál a metodika:* Do led o an ho o bor (k pina A, n = 50) b l ahrn pacien k , jejich im lace program IVF b la komplik o na ro ojem k form OHSS. Do 2 k pin kon rol n ch o bor b l a a en jedn ak eriln pacien k , jejich im lace neb la komplik o na ro ojem OHSS (k pina B, n = 93) a d le dra ho n en be anamn erili (k pina C, n = 196). Kre n ork ch o pacien ek b l e en na p omno marker ro en ch rombofilií (m ace fak or V Leiden, m ace gen pro me h len e rah drofol red k (MTHFR) C677T a m ace pro rombin G20210A a defici an i rombin , pro ein C nebo pro ein S. *Výsledky:* Ve led o an m o bor (k pina A) j me ji ili 7 50 pacien ek po i i n m aci fak or V Leiden e ro n n ll po i i n mi pacien kami 93 e k pin B (he ero go), p = 0,71 OR 1,21 (0,39 3,70) a 10 e 196 e k pin C, p = 0,03 OR 3,03 (0,97 9,28). M aci gen pro MTHFR C677T j me ji ili 17 50 pacien ek e k pin A (he ero go) 36 pacien ek 93 e k pin B (35 he ero go a l homo go) a 93 pacien ek 196 e k pin C (86 he ero go a 7 homo go) be ai ick namno i. U l pacien k e k pin A a l e k pin B j me ji ili defici pro ein S. U dn pacien k e led o an m o bor j me ne ji ili defici pro ein C nebo m aci pro rombin . *Závěr:* Zji ili j me e p pre alence m ace fak or V Leiden (he ero go) eriln ch pacien ek. No i o m ace ne namen pro o pacien k en ri iko ro oje OHSS p i im laci program IVF.

Klíčová slova: o ari ln h per im la n ndrom, rombofilie, m ace fak or V Leiden

Summary: Prevalence of inherited thrombophilia in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Objective:* o de ermine he pre alence of marker of inhered thrombophilia in pa ien i h e ere form of o arian h pe r im la ion ndrome (OHSS). *Design:* Cohor d . *Material and methods:* blood ample ere anal ed for marker of thrombophilia (m a ion of fac or V Leiden, m a ion of me h len e rah drophola red ca e (MTHFR) C677T, m a ion of pro hrombin G20210A and an i hrombin, pro ein C, pro ein S deficiencie). S d gro p con i of omen ho nder en con rolled o arian h per im la ion for IVF complica ed b e ere OHSS (gro p A, n = 50). Re l ere compared i h o con rol gro p omen ho nder en o arian h per im la ion for IVF i ho de eloping OHSS (gro p B, n = 93) and heal h pregnan omen i h no hi or of infer ili (gro p C, n = 196). *Results:* e fo nd 7 o of 50 pa ien from gro p A po i i e for Leiden m a ion (he ero go) in compari on i h ll o of 93 from gro p B (he ero go), p = 0,71 OR 1,21 (0,39 3,70) and 10 o of 196 from gro p C (he ero go), p = 0,03 OR 3,03 (0,97 9,28). The pol morphi m of MTHFR 677T gene a de ec ed in 17 o of 50 pa ien (he ero go) from gro p A, in 36 o of 93 pa ien from gro p B (35 he er go , l homo go) and in 93 o of 196 pa ien from gro p C (86 he ero go , 7 homo go) i h no ai ical ignificance. One pa ien from gro p A and one pa ien from gro p B had pro ein S deficienc , e did no find an pro ein C or an i hrombin deficiencie . *Conclusion:* e fo nd increa ed pre alence of fac or V Leiden m a ion in C ech infer ile omen. Carrier of Leiden m a ion had no ehanced ri k of de elopmen e ere form of OHSS d ring im la ion.

Key words: o arian h per im la ion ndrome, thrombophilia, fac or V Leiden m a ion

Úvod

T k forma o ari ln ho h per im la n ho ndrom incidenc 0,5 l % na l ebn c kl pa k nej n j m komplikac m me od a i o an reprod kce. P i charak er ick m ma i n m nik in ra a ln ek in do,, e ho pro or doch k he mokoncen raci (k er je hema okri a na 55 %), le koc e nad 25 000 le koc na mm , olig rii a elek rol o d - balanci. Ten o klinick a n a m e

b komplik o n hepa oren ln m elh n m nebo romboembolicko nemoc. Pa oge ne e nik k form OHSS nen obja - n na. S b ance ol ajc a reriol rn a odila aci a n ledn nik ek in bo ha na pro ein je pra d podobn l ka prod ko an h per im lo an mi aje - n k . Prok na b la role e ogenn ho ne bo endogenn ho hCG na iniciaci cel ho proce [1]. Z en hema okri a i ko i kr e pol e m nami koag la n ch

parame r j o d n jako hla n fak or nik romb . Pre alence romb k form OHSS e poh b je okolo 0,78 % [2].

Trombofilie j o ro en nebo kan por ch hemo a ick ho mechani m charak eri o an eno endenc ke kre - n m r en a n ledn rombo i aci. Me i ro en form ad me re i enci na aki o an pro ein C (APC re i enci p obeno

mace fakor V Leiden), hyperhomocitemii (přibýlímace methyleneryhdrofolred k MTHFR 677T), mace prorombin (G20210A) a defici an i rombin, ro en defici pro ein C, ro en defici pro ein S a defici an i rombin. K kan m rombofilim pa anifo folipidondroma kan APC re i ence.

Nen jedno n n or na o i lo me i rombofilim i a a ro ojem OHSS. V roce 2002 p bliko al D li ki dii 20 pacienek ko formo OHSS, ker ch prok al ignifikan n eno pre alenci rombofilii [3]. F breg e e dii p bliko an roce 2004 na ejn elk m o bor pacienek ko formo OHSS en k ro en ch nebo kan ch rombofli neprok al [4].

Clemprce b lo ji i pre alenci ro en ch rombofli m ace fakor V Leiden, m ace pro rombin G20210A, m ace MTHFR C677T, defici pro ein C, defici pro ein S a defici an i rombin pacienek ko formo OHSS.

S die e pro d la na G nekologicko-porodnick klinice LF UP a FN Olomoc od ledna 2003 do pod im 2006. B lo e eno 50 pacienek ko formo OHSS.

Materiál a metodika

Sledovaná skupina A

Do die b lo ahrn o 50 eriln ch en (en e ko m ro me 22 40 le, pr m rn k 32,0, medi n 33 le), ker ch b la im lace program IVF komplikona ro ojem k form OHSS. V echn pacienk b l im lo n dlo h m pro okolem agoni GnRH. Pro a a en do die b lo n n pln n diagno ick ch kri ri k form o ari ln ho h per im l a n ho ndrom podle Na o a [2]. Me i hla n klinick p nak lo c k ahrn do do an ho o bor pa ila d no pojen bole mi b icha, p oben ma i n m a ci em. P i l ra ko m e e n k al n le en o ari nad 10 cm a mno a ci ick ek in d in b i n, co ado alo p nki. Labora orn le pak prok al oko le koc (ce ne 20 000 le koc na mm³), n mk hemokoncen race (hema okri nad 40 %), por ch ja ern ch nebo led inn ch f nkc. Po ano en diagn k form OHSS

b la pacienk m odebr na kre na e en ledan ch paramer kre n r li o mi a ano en marker ro en ch rombofli.

Kontrolní skupiny

Sk pina B kon roln k pin B o ilo 93 eriln ch pacienek (en e ko m ro me 22 38 le, pr m rn k 31,1, medi n 31 le) program a i o an reprod kce l en ch me odo IVF, jejich im lace neb la komplikona ro ojem OHSS. So bor e neli il e p ob a d lce im lace, neb l ro d l ani p im la n ho pro okol (dlo h GnRH analog). U ech pacienek kon roln k pin b la den p nkce o ari ln ch folik l odebr na kre na e en koag la n ch paramer a ano en marker ro en ch rombofiln ch a .

Sk pina C kon roln k pin C o il o bor 196 dra ch en nekomplikona n m ho en m, ker porodil na G nekologicko-porodnick klinice LF UP a FN Olomoc le ech 2000 2004. Pacienk l en pro erili neb l do o bor ahrn . V ko ro me e op neli ilo od ledan ho o bor (en e ko m ro me 21 35 le, pr m rn k 28,8, medi n 29 le). Kre na molek l rn gene ick e en b la odebr na e 3. rime r gra idi nebo po porod .

Laboratorní vyšetření

B l pro eden ro bor en n kre odebra n k bi ln l do odb ro k ma k 3,2% ci r odn ho.

Hodno a an i rombin b la ano ena chromogenn me odo, ker je alo ena na reakci ak i o an ho fakor Xa an i rombinem. Hladina nadb en ho fakor Xa po pid n chromogenn ho b r S-2765 je nep mo m rn hladin an i rombin (In r men a ion Labora or, I lie). Hodno a pro ein S b lo ano ena e em Te Free Pro ein S (In r men a ion Labora or, I lie). P omno oln ho pro ein S e a no je m en m rbidi nikajc agl i nac do la e o ch reagenci. i n an forma pro ein S ab orbo an na l. la e o reagencii reag je oko afi ni o oln m pro einem S ob a en m e orc ch pacien p omno i Ca²⁺ ion . Voln pro ein S ab orbo an na la e ko-

fakoro o ak i i o a eb n ho pro ein po agl ina n reakci 2. la e o o reagenci, ker ob ah je monoklon ln pro il k ci li o na lid k pro ein S. S pe agl inace je pak p mo m rn koncentraci oln ho pro ein S e ork . S ano en pro ein C b lo pro edeno op chromogenn me odo po pid n b r S-2366. S ano en pro rombin b lo pro edeno na klad modifiko an ho pro rombino ho a . Korekce koag la n ho a defici n pla m je p mo m rn koncentraci pla m pacien a, je je ode ena kalibra n k i k .

Re i ence APC b la ano ena a i modifiko an me od fakor V defici n pla mo a p mo ak i ac fakor X (APC re i ence ki, Technoclone, V de).

Molekulárně genetické vyšetření

Pro komple n ano en m ace fakor V 1691 G-A (F V Leiden), m ace pro rombin G20210A a ermolabiln ari an MTHFR 677 C-T (MTHFR 677) b lo po i o m l iplici n alelick pecifick pol mer o e co reakce (MS PCR). Pro ano en jedno li ch pecifick ch alel b la po i a elektrofor a na ocero li o ac ch gelech.

S a i ick hodnocen b lo pro edeno programem S a i ica. Pro anal kon in ln ch prom nn ch b l po i S den -e a pro anal ka egori ln ch prom nn ch pak χ^2 e . Za a i ick namn b l po a o n hodno p < 0,01.

Výsledky

Ve ledan m o bor A (n = 50) pacienek ko formo OHSS molek l rn gene ick e en odhalilo 7 pacienek m ac F V Leiden (he ero go) a 17 pacienek m ac MTHFR 677 (he ero go). U 3 pacienek b la ji na jak m ace F V (he ero go), ak m ace MTHFR 677 (he ero go). Ne ji ili j me dno m aci pro rombin . U l pacienk b l prok n defici pro ein S. U dn j me neprok ali defici pro ein C a defici an i rombin .

V kon roln k pin B (n = 93) b la 11 pacienek ji na m ace F V Leiden (he ero go) a 36 m aci MTHFR 677 (he ero go) a jedn pacienk m ace MTHFR 677 (homo go). U ech b l

Tab. 1. Srovnání prevalence trombofilií u pacientek s OHSS a u pacientek léčených metodou IVF.

	sledovaný soubor A (n = 50)	kontrolní soubor B (n = 93)	p	odds ratio
mace F V Leiden	7	11	0,71	1,21 (0,39 3,7)
mace MTHFR 677 (heterozygot)	17	36	0,58	0,82 (0,37 1,78)
mace MTHFR 677 (homozygot)	0	1	0,66	1,84 (0,0 69,1)

Tab. 2. Srovnání prevalence trombofilií u pacientek s OHSS a u zdravých nesterilních žen.

	sledovaný soubor A (n = 50)	kontrolní soubor C (n = 196)	p	odds ratio
mace F V Leiden	7	10	0,03	3,03 (0,97 9,28)
mace MTHFR 677 (heterozygot)	17	86	0,21	0,66 (0,33 1,32)
mace MTHFR 677 (homozygot)	0	7	0,56	0,54 (0,02 4,53)

Tab. 3. Srovnání prevalence trombofilií u sterilních pacientek bez OHSS a u zdravých nesterilních žen.

	sledovaný soubor B (n = 93)	kontrolní soubor C (n = 196)	p	odds ratio
mace F V Leiden	11	10	0,03	2,50 (0,94 6,65)
mace MTHFR 677 (heterozygot)	36	86	0,41	0,81 (0,47 1,38)
mace MTHFR 677 (homozygot)	1	7	0,23	0,29 (0,01 2,42)

již n f iologick hodno anirombin a proein C, l pacien k b l diagno iko n defici proein S. Ne ji ili j me dno m aci pro rombin .

U 10 pacien ek kon roln k pin C (196 dra ch ho n ch pacien ek) prok alo molekul rn geneick e en m aci F V (heterozygo), 84 m aci MTHFR 677 (heterozygo) a 7 m aci MTHFR 677 (homozygo). U 2 pacien ek b la prok na m ace pro rombin G20210A (heterozygo).

Statistické vyhodnocení

Hladin anirombin a proein C b l ech pacien ek e led o an m o bor (A) i kon roln m o bor (B) f iologick , pro o neb lo ai ick hodnocen pro edeno. U l pacien k e led o an ho o bor (A) a l kon roln k pin (B) b l a n amen n defici proein S, ro n be ai ick ho hodnocen .

S ai ick ledk pre alence APC re i ence, m ace F V Leiden a m ace MTHFR 677 (ab. 1, 2, 3).

Diskuse

Tromb a romboembolick nemoc pa k nej a n j m komplikac m im lace program ai o an reprod kce. Nej a j i k nim doch r mci ro oje k

form o ari ln ho h per im la n ho ndrom (OHSS). Nen obja n no, jak m p obem k forma OHSS je ri iko romb . P i podobn m n m klinick m a e romb k j po e mal i po i en ch pacien ek. Z en he ma okri p i ro oji OHSS m e ri m p obem p i p a ke en ri ika nik romb , ale nen o p ina jedin [4]. V ho en a i a elek or ln ch kon r a cep i b la prok na pro rombo ick role ok ch hladin e rogen [5]. Biron e pr ci ab ajc e korelac me i ko hladin e rogen a m nami koag la n ch paramrech po oro an ch pr b h o ari ln h pe im la n ho ndrom o o ilo nepo rdil [6].

Kodama d pacien ek ko formo OHSS ai ick namn n r hla din fibrinogen . U d ro n i ai ick namn pokle anirombin a pokle hladin alfa 2 anipla min . V jeho o bor pacien ek b l prok n i ok hladin D-dimer a komple rombin anirombin, k er odr ej aki aci koag la n ka k d [7]. Napro i om Del igne na m o bor 25 pacien ek ko formo OHSS m n koag la n ch paramrech jimko r hladin fibrinogen nepro k al [8].

Trombofiln a j o k pino ro e n ch nebo kan ch por ch kre n koag lace, k er ro n j ri iko nik romb . Je pro n charak eri ick k iln ch romb p ed 45. rokem i o a, k romb ne pick ch lokali ac ch, jejich opako n a jejich k pe n an i koag la n l b . Pre alence gene ick podm n n APC re i ence (m ace F V Leiden heterozygo) je ro d ln jed no li ch e rop k ch em ch a poh b je e od 2% j i n ch em ch o p r i 10% e m ch e er k ch. Ta o m ace je ri iko nik iln romb 8kr , a mco ri iko ar eri ln ch romb eno nen . Pre alence m ace MTHFR 677 (heterozygo) je e rop k pop laci d na me i 30 40% a pre alence m ace pro rombin G20210A me i 2 2,8% [9]. Me i ob a eli Afrik a A ie je n le ch o m ac elmi dk [4]. U pacien ek m i o m nami b l prok n ai ick namn en k iln ch romb a romboembolick nemoci ho en [4]. Trombofilie j o ho n ch en ro n d n do o i lo i opako an mi ho en k mi r ami, preeklamp i, r o o re ardac plod a abr pc placen [4,10 12]. Z en pre alence rombofiln ch a je mi o na i o ilo i opako an mi ne p ch

l b erili meodo IVF. A em p bliko al dii 45 en e 4 a ce ne p n mi c kl , nich b la incidence rombofli 26,7 %, a mco kon roln k pin dra ch en (n = 44), do aho ala incidence rombofli po h ch 9,1 % [13].

Na e ledk ka j na a i ick ig nifikan n en pre alence r i ch rombofiln ch a (APC re i ence) eriln ch pacien ek. No i m ace fak or V Leiden (he ero go) ak podle na ich ledk ne namen propacien k ri iko ro oje k form OHSS. Nepo rdili j me ledk pr ce p bliko an D li kim, k er o bor 20 pacien ek ko form OHSS pro k al n k ero rombofli 17 nich [3]. V in n le jeho o bor ak o il defici pro ein S a an i rombin . T o pa ologie j me na em o bor a namenali jen cela o jedin le. Na ro d l od n na el D li ki m aci fak or V Leiden (he ero go) po e l pacien k . F breg e r mci ho o bor 20 pacien ek diagn o k form OHSS dn pacien k rombofli neprok al; ro n kon roln m o bor 40 pacien ek l e n ch meodo IVF b l ch rombofli minim ln (1kr m ace pro rombin G20210A). Na podklad ch ledk nedopor je F breg e creeningo e en eriln ch pacien ek k lo en rombofiln ch m ac [4].

U pacien ek na eho o bor neb l pro k n pokle an i rombin , pro ein C a pro ein S, k er pa k nej d le i j m inhi bi or m koag lace. B hem in en i n l b na ich pacien ek e led o an ho o bor (A) na odd len JIP neb l a namen n k iln nebo ar eri ln rombofli .

V d ledk n k pre alence rombo e neje r inn e o n rombofli eriln ch pacien ek jako opod a n n . P i ro oji k form OHSS m e ro en rombofilie p i p ke en ri ika ro oje rombo ick ch komplikac , ale hledem k jejich elmi n k incidenci nen ani p padech k form OHSS e en indiko no. Ri iko ro oje klinick rombo ra n je kombinace rombofiln ch a nebo p ipojen dal ho ri iko ho fak

or , pro oje ch o pacien ek pln indiko na l ba n komolek l rn mi heparin . U pacien ek ko form OHSS, k er o ho n a maj rombofiln m aci, je dopo r ena aplikace LMWH po celo dob ho en [14].

O ko , da en pre alence rombofiln ch m ac eriln ch pacien ek m e b p ino jejich n en plodno i. Mar inelli e dii poro n al pre alence rombofiln ch marker eriln ch pacien ek ne p n m c klem IVF (n = 234) a pacien ek kon roln ho o bor , j. pacien ek, k er o ho n l pon nn (n = 234). Pre alence m ace fak or V Leiden b la 5% e ro n n 2% pro m aci pro rombin G20210A, 3% pak e ro n n 6% a o i lo me i ne p n m IVF a en m po em rombofiln ch a neb la pro k na [15]. Vaq ero hodno il pre alenci rombofli 51 eriln ch pacien ek ale po l ne p n m c klem IVF, co poro n al 20 dra mi enami, a dn en ne a namen al [16]. Jedno na n o li n n plodno i no i ek rombofiln ch a ed pro k no neb lo.

Závěr

Na o bor 50 eriln ch pacien ek e i m lac program IVF, k er b la kompliko na ro ojem k form OHSS, j me neprok ali pre alenci m ace fak or V Leiden ne eriln ch pacien ek be OHSS kon roln k pin . No i o m ace ne namen en ri iko ro oje OHSS p i im laci program IVF. P i poro n n o bor eriln ch pacien ek e dra o pop lac j me pro k ali pre alenci m ace fak or V Leiden, k er na na je mo no o i lo me i erili o a r i m pem rombofilie.

Literatura

1. Brin den PR, Wada I, Tan SL e al. Diagn o i , pre en ion and managemen of o rian h per i m la ion ndrome. Bri J Ob e G necol 1995; 102: 767 772.
2. Na o D, Bergh P, Le fer N. O rian h per im la ion ndrome in no el reprod ci e echnologie : pre en ion and rea men . Fer il S eril 1992; 58: 249 261.

3. D li ki M, Cohen SB, Inbal A e al. Incea ed pre alence of hrombophilia among omen i h e ere o rian h per im la ion ndrome. Fer il S eril 2002; 77: 463 467.
4. Fabreg e F, Ta ie D, Re er e J C e al. Pre alence of hrombophilia in omen i h e ere o rian h per im la ion ndrome and co effec i ene of creening. Fer il S eril 2004; 81: 989 995.
5. Pa eka J, Un ei ig V, Cib la D e al. M ace fak or V Leiden i a elek hormon ln an ikon cepe. e G nek 2000; 65: 156 159.
6. Biron CH, Gal ier-Dere re F, Robe andra ena H e al. Hemo a i parame re d ring o rian i m la ion for in i ro fer ili a ion: re l of a pro pec i e d . Fer il S eril 1997; 67: 104 109.
7. Kodama H, F kada J, Kar be H e al. Charac eri ic of blood hemo a ic marker in a pa ien i h o rian h per im la ion ndrome ho ac all de eloped hromboemboli m. Fer il S eril 1995; 64: 1207 1209.
8. Del igne A, Ko la K, De Leener A e al. Me abolic charac eri ic of omen ho de eloped o rian h per im la ion ndrome. H m Repr 2002; 17: 1994 1996.
9. T anadi G, Var holoma o G, Korkon elo I e al. Pol c ic o rian ndrome and hrombophilia. H m Repr 2002; 17: 314 319.
10. Alf ire ic Z, Mo a HA, Mar le V e al. Po nal creening for hrombophilia in omen i h e ere pregnanc complica ion . Ob e G necol 2001; 97: 753 759.
11. Alf ire ic Z, Rober D, Mar le V e al. Ho rong i he a ocia ion be een ma ernal hrombophilia and re er e pregnanc o come? A ema ic re ie . E r J Ob G necol Reprod Biol 2002; 101: 6 14.
12. Lindq i P, D hlback B, Mar al K. Thrombo ic ri k d ring pregnanc : A pop la ion d . Ob e G necol 1999; 94: 595 599.
13. A em F, Man A, Ben Ami I e al. Incea ed ra e of hrombophilia in omen i h repea de IVF fail re . H m Reprod 2004; 19: 368 370.
14. M ra M, Kor no D, e bek K e al. Thromboembolic complica ion in pa ien ndergoing in i ro fer ili a ion: Re ro pec i e clinical d . e G nek 2004; 69: 312 316.
15. Mar inelli I, Taioli E, Ragni G e al. Embr o implan a ion af er a i ed reprod c ion proced re and ma ernal hrombophilia. Haema ologica 2003; 88: 789 793.
16. Vaq ero E, La arin N, Ca era D e al. Diagn o ic e al ion of omen e periening repea ed in i ro fer ili a ion fail re. E r J G necol Reprod Biol 2005; 10: 1253 1255.

MUDr. Štěpán Machač, Ph.D.¹
MUDr. Martin Procházka, Ph.D.²
MUDr. Marek Lubušký, Ph.D.²

¹Reprofi In ernacional, Brno

²Porodnicko-g nekologick klinika LF UP a FN Olomo c