

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Rizikové faktory mozkových žilních trombóz a výskyt JAK2 mutace

Milan Košťál

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Vnitřní nemoci

Hradec Králové

2012

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Milan Košťál, IV. interní hematologická klinika
LF UK, Hradec Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: Doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D., IV. interní hematologická
klinika LF UK, Hradec Králové a Fakultní nemocnice Hradec
Králové

Školitel konzultant: Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., IV. interní hematologická
klinika LF UK, Hradec Králové a Fakultní nemocnice Hradec
Králové

Oponenti:

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci

Obsah

1	Souhrn.....	4
2	Summary.....	5
3	Použité zkratky:	6
4	Úvod do problematiky	6
5	Etiologie:.....	6
6	Mutace JAK2 a trombózy	7
7	Diagnostika :	8
8	D-dimery	8
9	Střední objem trombocytu (MPV)	8
10	Klinické známky CVT	9
11	Terapie CVT.....	9
12	Prognóza.....	10
13	Cíle práce.....	10
14	Soubor	11
15	Metodika, statistika	11
16	Výsledky.....	12
16.1	Mutace JAK2	12
16.2	Typ postiženého sinu.....	13
16.3	Střední objem destičky.....	13
16.4	Leukocyty	14
16.5	Rekanalizace	14
16.6	Vstupní příznaky	14
16.7	Trombofilní faktory, čas do diagnózy	15
16.8	Klinický stav po trombóze	16
16.9	Typ terapie.....	17
16.10	D-dimery	18
17	Diskuze.....	18
17.1	Lokalizace trombózy, rizikové faktory, JAK2 mutace.....	19
17.2	Faktory krevního obrazu, rekanalizace	21
17.3	Vstupní příznaky, trombofilie, D-dimery.....	22
17.4	Klinický stav po trombóze, terapie	24
17.5	Rekurence	25
18	Závěry.....	27
19	Literatura	28
20	Přehled publikační činnosti autora	34

1 Souhrn

Trombózy v žilní oblasti centrálního nervového systému (CVT) jsou poměrně vzácnou formou cévních mozkových příhod. Díky rozvoji dostupnosti zobrazovacích metod jsou diagnostikovány častěji a časněji. Zobrazení mozku parenchymu umožňuje včas odhalit i případné parenchymové komplikace. Etiologie i průběh CVT se částečně liší od trombóz běžných lokalizací, což je dáno patofyziologickými podmínkami mozkových splavů.

Primárním cílem studie bylo ověřit četnost výskytu a klinický význam JAK2 mutace u CVT a vrozených i získaných trombofilních faktorů. Sekundárními cíli bylo zjistit nejčastější symptomatologii CVT (diagnostický a prognostický dopad), ověřit význam klinických ukazatelů (doba do přijetí, vývoj klinického stavu, typ terapie, význam rekurencí a rekanalizace, výsledný klinický stav) a vybraných laboratorních ukazatelů (D-dimery, faktory krevního obrazu).

Data byla získána z menší části retrospektivně (5 pacientů z Krajské nemocnice Pardubice, 18 pacientů z Fakultní nemocnice Hradec Králové), z větší části prospektivně při léčbě pacientů ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (41 pacientů). Všichni pacienti však byli osobně vyšetřeni a byla provedena kompletace dat v průběhu studia. Kontrolní soubor zdravých jedinců byl získán z Transfuzního oddělení FNHK.

Zahrnuto bylo celkem 64 pacientů a 70 kontrol. JAK2 V617F mutace byla významně častěji zachycena v souboru pacientů ($p = 0,015$). U většiny pacientů (v době ukončení studie 3/5) byla mutace JAK2 spojena s rozvojem myeloproliferativního onemocnění. Geneticky podmíněné trombofilie se na etiologii CVT podílely z 25%. Nejčastějším získaným trombofilním faktorem je užívání antikoncepčních hormonálních přípravků (59% z pozitivních vyšetřených). Idiopatických CVT bylo v souboru 19 %.

Nejčastějším příznakem CVT byla bolest hlavy (67% případů). Pacienti v těžším stavu byli časněji diagnostikováni (kratší doba do diagnózy), byli častěji léčeni trombolýzou a měli i vyšší D-dimery vstupně (statisticky na hranici významnosti). Prokázali jsme souvislost rekanalizace, hormonální antikoncepce a D-dimerů s dobrým konečným klinickým stavem po prodělané CVT. Senzitivita D-dimerů byla 80,6%. Hodnota D-dimerů je nejvyšší při včasné diagnóze a s časem klesá. Rekanalizace dosáhlo 83% pacientů. Přítomnost rekanalizace byla častější u pacientů s lepším klinickým stavem po trombóze, u mladších pacientů a u uživatelé hormonální antikoncepce.

V rámci hodnocení rizikových faktorů rekurence CVT jsme se se 45 pacienty zapojili do mezinárodní studie CEVETIS. Jako rizikové byly identifikovány tyto faktory: trauma, malignita, osobní anamnéza VTE.

Podrobné sledování výše uvedených ukazatelů u CVT vedlo k ozřejnění faktorů důležitých pro diagnostiku, léčbu i prognózu a je příspěvkem k objasnění některých dosud diskutovaných patogenetických vztahů.

2 Summary

Cerebral venous thrombosis risk factors and JAK2 mutation

Cerebral venous thrombosis is a rare type of cerebrovascular disease. The widespread use of neuroimaging has aided early diagnosis of CVT and its parenchymal complications. Etiology and natural history of CVT differs from DVT mainly due to different pathophysiologic conditions of sinuses.

The main objective of this study was to find out prevalence of genetic and acquired thrombophilic factors and prevalence of JAK2 V617F mutation (typical for myeloproliferative diseases) in CVT patients and discover their relation to prognosis and treatment. Next target of our survey was to identify typical symptoms of CVT and to verify significance of clinical indicators (time to diagnosis, type of therapy, recurrence, recanalization, etc.) and laboratory tests (D-dimers, blood count).

Minority of the data were collected as retrospective (5 patients from a hospital in Pardubice, 18 patients from the University hospital in Hradec Králové). Majority of study was prospective; all patients with CVT prior to the starting point of survey were re-evaluated in outpatient department during the study. Healthy controls were recruited from Transfusion department of the University hospital in Hradec Králové

We enrolled 64 patients and 70 healthy controls. JAK2 mutation was more frequent in patients group than in controls ($p=0.015$). In majority of cases (3/5 at the end of the study) positivity of JAK2 mutation led to development of myeloproliferative disease. Genetic thrombophilic factors were found in 25 % of the cases. Most common acquired thrombophilic risk factor was use of hormonal contraception (59% of women). We found 19% of idiopathic CVTs.

Cephalaea was most common leading symptom (67% of cases). Patients in critical state had shorter time to diagnosis, higher D-dimers (on the edge of statistical significance) and they were more frequently treated with thrombolysis. We identified recanalisation, contraception use and low D-dimers as predictors of good prognosis. Calculated D-dimers sensitivity was 80.6%. D-dimer level was higher at the time of diagnosis and decreases in time. Complete or partial recanalisation was found in 83% of cases and was more frequent in younger patients and in women with hormonal contraception.

Within cooperation in CEVETIS multicentric study (data from 45 patients were sent) we identified personal history of venous thromboembolism, malignity and recent head injury as risk factors of recurrence.

By monitoring all relevant parameters of CVT in time of diagnosis and during follow-up we found several interesting facts for diagnosis, treatment and prognosis of patients.

3 Použité zkratky:

CT.....	Počítačová tomografie
CVT.....	Centrální žilní trombózy
DVT.....	Hluboká žilní trombóza
HAK.....	Kombinovaná perorální hormonální antikoncepce
MPD.....	Myeloproliferativní onemocnění
MPV.....	Střední objem trombocytů
MR.....	Magnetická rezonance
mRS.....	Modified Rankin scale
VTE.....	Venózní trombembolie

4 Úvod do problematiky

Trombózy mozkových žil (CVT) jsou vzácnou formou cévních mozkových příhod. S rozvojem moderních zobrazovacích metod jsou diagnostikovány častěji a v časnějším stádiích. Fyzikální i anatomické předpoklady odlišují CVT od trombóz jiných lokalizací svými projevy, diagnostikou, predisponujícími faktory i prognózou.

Častá přítomnost mutace JAK2 u myeloproliferativních onemocnění (MPD) a u břišních trombóz poukazuje na možné zvýšení rizika venózní trombembolie (VTE) v případě přítomnosti této mutace. Četnost jejího výskytu u CVT a četnost výskytu MPD jsou vzhledem k nízké incidenci mozkových trombóz zatím málo prozkoumanou oblastí cévních mozkových příhod. Tato práce se proto zabývá vrozenými i získanými rizikovými faktory mozkových trombóz včetně výskytu mutace JAK2 V617F.

5 Etiologie:

Příčin trombóz (nejen CVT) je identifikována řada, některé mají širší platnost, jiné jsou publikovány formou kazuistických sdělení. Klasická Virchovova triáda rizikových faktorů trombózy (porucha cévní stěny, krevní stáza, trombofilní stav) nepozbývá platnosti ani u mozkových trombóz. Lze shrnout, že etiologie CVT je multifaktoriální. Důležité jsou jak příčiny (např. infekce, traumata), tak predisponující stavy. V zatím největší publikované studii z r. 2004 mělo 44% pacientů více než 1 predisponující rizikový faktor¹. Vrozené trombofilie byly zjištěny u 22 % pacientů. Z vrozených trombofilií je nejčastěji zjišťována Leidenská mutace a mutace protrombinu, deficity proteinů C a S, deficit antitrombinu a hyperhomocysteinémie (často bez vazby na mutaci MTHFR). Ze získaných trombofilií je u žen nejčastější užívání kombinované perorální hormonální antikoncepce, hormonální substituční terapie v přechodu a těhotenství². U mužů pak dominují klasické trombofilní faktory, jako malignity, věk, diabetes a jiné komorbidity¹.

Zajímavé i klinicky významné je srovnání predisponujících a rizikových faktorů DVT a CVT. Na rozdíl od klasické trombózy hlubokých žil na dolních končetinách existují v mozkovém žilním řečišti rozdílné anatomické i fyzikální předpoklady. Cévní stěna splavů neobsahuje svalovou vrstvu (tunica muscularis). Stěny splavů jsou však vyztuženy pevnou vrstvou (dura mater), která brání jejich

útlaku i v případě intrakraniální hypertenze. Není zde chlopní systém. Krev tedy může proudit oběma směry, na jejím převažujícím toku se podílí především gravitace. Nepřítomnost svalové vrstvy neumožňuje žádnou kontrakci – splavy jsou stále dilatované. Četné komunikace celého systému splavů umožňují i velmi dobrý klinický stav při rozsáhlých trombózách ³.

6 Mutace JAK2 a trombózy

Janus kinázy patří do rodiny intracelulárních tyrosinových kináz. U savců existují celkem 4 Janus kinázy – JAK1, JAK2, JAK3 a TYK 2. Vyskytují se na všech buňkách s výjimkou JAK 3 kinázy, která je přítomna pouze na hemopoetických buňkách ⁴. Každá obsahuje celkem 7 domén, z nichž první na C-terminálním konci je charakteru tyrozinkinázy (JH1- JAK homology 1) následovaná druhou doménou bez katalytické aktivity – pseudokinázou (JH2). Pseudokináza hraje důležitou regulační roli. Při laboratorních pokusech, kdy byla funkčně vyřazena pseudokináza, došlo k výraznému zvýšení aktivity tyrozinkinázy (JH1 doména). To vedlo ke zjištění, že pseudokináza má za normálních podmínek inhibiční vliv na funkci kinázy. Takto permanentně aktivována JAK2 kináza může vést ke vzniku maligních onemocnění ⁵.

Významnou roli hraje JAK2 kináza u myeloproliferativních onemocnění (MPD – myeloproliferative disease). Jedná se především o bodovou mutaci na pozici 617, kdy je valin zaměněn za fenylalanin – mutace JAK2 V617F. Výskyt mutace se u jednotlivých MPD liší. U polycytémia vera je mutace přítomna u více jak 90% případů, u esenciální trombocytémie nebo idiopatické myelofibrózy v přibližně 40-50% ⁶.

Trombóza představuje hlavní příčinu morbiditu a mortality u MPD. Prevalence trombózy je 2,5-5% ročně u pravé polycytémie a 1,9-3% ročně u esenciální trombocytémie v závislosti na rizikových faktorech. Z venózních trombóz dominuje u pacientů s myeloproliferativním onemocněním hluboká žilní trombóza, častěji u pacientů s pravou polycytémií a primární myelofibrózou ⁷. Rekurence trombózy dosahuje 5,6% ročně a 10-ti letá pravděpodobnost rekurence je přibližně 50% ⁸. Většina trombóz u MPD je především arteriálních (60 -70% případů) - akutní infarkt myokardu, ischemické cévní mozkové příhody a okluze periferních tepen. Právě riziko arteriálních trombóz vedlo k rozdělení pacientů do rizikových skupin. Předchozí trombóza a věk nad 60 let řadí pacienty do vysoce rizikové skupiny ⁷.

Dle recentních prací se zdá, že v případě klasické DVT je výskyt mutace JAK2 velmi malý, blíží se výskytu u běžné populace. Metaanalýza Dentali et al., 2009 zahrnující 1293 pacientů s DVT nebo plicní embolií identifikovala JAK2 mutaci u 0,88% případů ⁹. Výjimkou ve výskytu JAK2 mutace jsou trombózy neobvyklých lokalizací – tedy především splachnické trombózy (Budd-Chiariho syndrom, trombóza v. portae a přilehlých žil, trombóza mezenterické žíly) a nejspíše i trombózy mozkových splavů. Autoři Qi et al., 2011 provedli metaanalýzu a zjistili, že mutace JAK2 je přítomna u 37% pacientů s Budd-Chiariho syndromem a u 24% pacientů s extrahepatální okluzí portální žíly (bez ohledu na myeloproliferativní onemocnění) ¹⁰. Většina prací se zaměřuje na přítomnost mutace JAK 2 bez splnění diagnostických kritérií MPD. Prevalence mutace JAK2 u těchto pacientů je 26% pro Budd-Chiariho syndrom a 19% pro extrahepatální okluzi portální žíly ¹⁰.

Vyšetřování mutace JAK2 u pacientů s již diagnostikovaným MPD dříve nemělo praktický klinický význam. U pacientů bez MPD však přítomnost mutace JAK2 znamená zvýšené riziko přechodu do myeloproliferativního onemocnění a tudíž i jiný přístup v léčebné strategii. Poměr šancí pro přechod do MPD při výskytu

mutace JAK2 z Budd-Chiariho syndromu je 10,77 (95% CI: 1,75–66,35) a z extrahepatální jaterní obstrukce 14,22 (95% CI: 3,67–55,12) ¹⁰. Tito pacienti by měli být častěji sledováni včetně vyšetření kostní dřeně. S příchodem nových léků – inhibitorů JAK2 kinázy se znalost mutačního stavu JAK2 kinázy stává zajímavou i u pacientů s již diagnostikovaným myeloproliferativním onemocněním.

7 Diagnostika :

Diagnostika mozkových trombóz je založena na zobrazovacích metodách. Dnešní metody se nezaměřují jen na samotné zobrazení trombózy, ale i na případné parenchymové komplikace – nitrolební krvácení, mozkový edém, transtentoriální herniace aj. Diagnostika CVT na snímcích počítačové tomografie se opírá buď o přímý průkaz trombozovaného sinu nebo o nepřímé známky trombózy ¹¹. Trombozovaný sinus je hyperdenzní, mohou být zachyceny i ischemické změny parenchymu. Podání kontrastní látky (CT- venografie) odhalí trombozovaný sinus nejlépe ¹².

Dnes nejrozšířenější metodou volby v diagnostice CVT jsou skeny magnetické rezonance doplněné o magnetickou rezonanci-angiografii (MRAg). Magnetická rezonance stejně jako počítačová tomografie dokáže zobrazit i parenchymové komplikace trombóz (krvácení, infarkty, mozkový edém a jejich kombinace) ¹¹.

8 D-dimery

Nespecifičnost příznaků mozkových žilních trombóz vede k hledání jednoduchého vyšetření, které by mohlo CVT vyloučit. Stávající diagnostika pomocí zobrazovacích metod je stále vázána na drahé přístrojové vybavení a není vždy rychle dostupná. Nejčastější symptom CVT - bolest hlavy - často ani nevede k zahájení vyšetřovacího procesu. Jedním z rychle dostupných a levných laboratorních testů je vyšetření D-dimerů. V případě VTE běžných lokalizací (především hluboká žilní trombóza a plicní embolie) již byla prokázána vysoká negativní prediktivní hodnota tohoto vyšetření ¹³. V případě DVT koncentrace D-dimerů pozitivně koreluje s rozsahem trombózy, je vyšší v případě proximálních trombóz (nad kolenem) než u trombóz distálních ¹⁴.

Mozkové trombózy jsou navíc často diagnostikovány až v chronickém stádiu nebo jako náhodný nálezn při jiné indikaci vyšetření. Tomu odpovídá i nižší senzitivita vyšetření – přibližně 80-90%. U souboru pacientů s delší dobou od diagnózy byla senzitivita 83,1% a u pacientů s izolovanou bolestí hlavy jen 81,6% ¹⁵.

9 Střední objem trombocytu (MPV)

Destičky mají zásadní roli v tvorbě krevního koagula. Udržují celistvost cévní stěny již v prvních okamžicích poškození a napomáhají iniciovat následnou koagulační kaskádu. Jsou to bezjaderné krevní elementy, které se v cirkulující krvi vyskytují v různém množství a velikostech. Tyto parametry jsou dány rychlostí jejich produkce z megakaryocytů a jejich destrukce v cévním řečišti ¹⁶. Objem a tvar destiček se zvyšuje v průběhu jejich aktivace. Větší destičky obsahují více granul, tromboxanu A₂, serotoninu i ATP, exprimují více adhezních molekul (P-selektin

GpIIb/IIIa) a některé práce skutečně prokázaly jejich větší prokoagulační potenciál¹⁷. MPV se zvyšuje u kardiaků po zátěžovém testu¹⁸, u pacientů s akutním infarktem myokardu a angínou pectoris¹⁹, u diabetiků MPV pozitivně koreluje s koncentrací glykovaného hemoglobinu. V případě lepší kompenzace diabetu klesá i MPV²⁰. Obdobná zjištění byla publikována i v případě obezity, hypercholesterolémie, kouření nebo metabolického syndromu¹⁶. Hodnota MPV je také rizikovým faktorem cévní mozkové příhody. Studie Bath et al., 2004 na 383 pacientech s cévní mozkovou příhodou prokázala vztah k MPV - relativní riziko mozkové příhody stoupá o 11% při vzestupu MPV o 1 femtolitr²¹. Vztah velikosti destiček a CVT dosud popsán nebyl.

10 Klinické známky CVT

Klinický obraz je extrémně variabilní s akutním, subakutním i chronickým průběhem. Jsou možné spontánní remise, ale i progresivní zhoršování, které může skončit smrtí. Různé kombinace současného postižení mozkových splavů, kortikálních i hlubokých mozkových žil jsou důvodem toho, proč klinický obraz CVT postrádá jakýkoli typický obraz, jako tomu bývá v případě arteriální okluze.

Nejčastějším a často i jedním příznakem CVT je bolest hlavy. Je přítomna u přibližně 90% případů CVT (tab.č. 1). Dalšími častými příznaky jsou zánikové nebo iritační ložiskové příznaky - hemiparézy, fatické poruchy, hemianopsie, mnestické poruchy a/nebo konvulzivní projevy (až u 40 %), které mohou být i tranzitorní.

Tabulka č. 1: Klinický nálezu u pacientů s CVT¹

Bolest hlavy	88,8%
Epileptický záchvat	39,3%
Paréza	37,2%
Edém zrakové papily	28,3%
Psychické změny	22%
Afázie	19,1%
Porucha vědomí	13,9%
Diplopie	13,5%
Ztráta zraku	13,2%

Průměrná doba od vzniku potíží k přijetí do nemocnice je 4 dny a asi 14 % nemocných při přijetí má různě hlubokou poruchu vědomí²⁴. Všechny tyto symptomy nejsou specifické jen pro CVT. Lez předpokládat, že velká část pacientů s běžnou bolestí hlavy nebo nevýrazným klinickým nálezem může zůstat nediodagnostikována.

11 Terapie CVT

Terapie CVT není založena na jasných doporučeních vyplývajících z randomizovaných studií, ale především na zkušenostech s léčbou trombóz jiných lokalizací. Na rozdíl od těchto trombóz je ale terapie CVT komplexní záležitostí. Nejedná se pouze o antikoagulační léčbu ale o soubor život zachraňujících opatření zahrnujících intubaci, umělou ventilaci, protizáchvatovou terapii, antiedematózní, chirurgickou a podpůrnou léčbu²⁵. Základem kauzální terapie CVT je zabránit další

progresi trombózy a urychlit její regresi. Na druhou stranu je zde riziko parenchymového krvácení, které může být nadměrnou antikoagulační léčbou podpořeno. Léčba hepariny se však zdá být účinná i bezpečná a je proto doporučována i při výskytu parenchymového krvácení²⁶. U pacientů v závažném stavu, kde není možné vyčkávat efektu terapie hepariny je možné zahájit radikálnější léčbu formou trombolýzy nebo intervenční terapie. Krom antikoagulační terapie je nutná také adekvátní podpůrná léčba. Nejčastější je terapie epileptických záchvatů, které se jako příznak CVT vyskytují u 35-50% případů¹. V případě transtentoriální herniace je nutná i dekompresní hemikarniektomie²⁷.

12 Prognóza

Prognóza CVT byla do poloviny 20 století nepříznivá, s udávanou letalitou 40-80%. Dnes má dobrou prognózu přes 80% případů, 6% pacientů má jen mírné obtíže²⁸. Doživotní závažné následky vykazuje 5% případů. Smrt v důsledku CVT je udávána podle různých autorů v 3-15% případů; v případě největší evropské studie ISCVT ve skupině 624 pacientů byla zjištěna úmrtnost v 3,4% případů¹. Rizikovými faktory časné smrti je trombóza hlubokého žilního systému mozku, porucha vědomí, koma a krvácení do parenchymu. Příčinou smrti je nejčastěji krvácení do mozkového parenchymu s elevací intrakraniálního tlaku a transtentoriální herniací mozku. Bolest hlavy je nejčastější dlouhodobý následek CVT (až v 44% případů)²⁹. Jako rizikové faktory dlouhodobých následků byly identifikovány: nádorová onemocnění, infekce CNS, trombóza hlubokého žilního systému CNS, intrakraniální krvácení, porucha vědomí nebo koma při přijetí, věk nad 37 let a mužské pohlaví³⁰. Parciální nebo kompletní rekanalizace dosáhne 85% pacientů. Putaala et al., 2010 zjistili, že věk nad 37 let a chronický začátek CVT jsou rizikové faktory pro parciální nebo žádnou rekanalizaci³¹. Reziduální bolest hlavy je častější u pacientů s horší rekanalizací.

13 Cíle práce

Centrální venózní trombózy jsou pro svou nízkou incidenci stále málo známým onemocněním. Oproti trombózám jiných lokalizací je zde řada rozdílných biologických i fyzikálních faktorů, které ovlivňují vznik trombu. Jejich četnost je známa jen z několika málo větších prací, menších sérií a jejich metaanalýz.

Primární cíle studie

- Ověřit četnost výskytu a klinický význam JAK2 mutace u mozkových trombóz
- Posoudit výskyt a význam genetických abnormalit a vrozených a získaných trombofilních faktorů pro CVT

Sekundární cíle studie

- Zjistit nejčastější symptomatologii CVT (diagnostický a prognostický dopad)
- Ověřit význam klinických ukazatelů (doba do přijetí, vývoj klinického stavu, a další.)
- Ověřit význam laboratorních ukazatelů (D-dimery, parametry krevního obrazu)
- Zhodnotit význam rekanalizace a počet rekurencí CVT.

14 Soubor

Získávání údajů bylo provedeno podle původního plánu studie, tj. menší část retrospektivně – pacienti léčení před zahájením studie (23 pacientů za období od r. 2000 - 2007) a těžiště bylo položeno na pacienty zařazované prospektivně během studie při jejich léčbě (41 pacientů). Kritériem pro zařazení do zkoumaného souboru byla prokázaná trombóza splavů CNS (a to podle klinických příznaků a CT skenů nebo magnetické rezonance), dostupnost anamnestických dat a laboratorních vyšetření. Základní data souboru - viz tabulka 2.

Tabulka č.2: Základní charakteristika souboru pacientů

	Průměrný věk	Směrodatná odchylka	Medián	Minimum	Maximum	Počet (%)
Celkem	36,1	16,14	32	17	78	64
Muži	40,6	20,3	32	17	73	15 (23)
Ženy	34,7	14,6	32	17	78	49 (77)

Kontrolním souborem byla skupina dárců Transfúzního oddělení Fakultní nemocnice Hradec Králové. Základní data souboru - viz tab. 3. Náklady na vyšetření mutace JAK2 u zdravých kontrol byly hrazeny z výzkumného záměru II. interní kliniky FN v Hradci Králové.

Tabulka č.3: Základní charakteristika souboru kontrol

	Průměrný věk	Směrodatná odchylka	Medián	Minimum	Maximum	Počet (%)
Celkem	40,9	10,3	42	19	61	70
Muži	43	10	43,5	19	61	20 (29)
Ženy	40,1	10,4	42	20	56	50 (71)

15 Metodika, statistika

Data od pacientů byla přepsána do jednotné databáze a vyhodnocena v posledním půl roce výzkumu. Pátrání a klinická vyšetření byla zaměřena na získání zejména těchto údajů:

- anamnestické údaje: osobní a rodinná anamnéza (zvláště detaily o žilních trombózách), rizikové situace pro možnost vzniku trombóz (jako např. operace, imobilizace nebo obecně větší traumata, nádory aj.), užívání hormonálních preparátů
- ať z důvodu antikoncepce nebo substituční terapie v přechodu a jejich časová souvislost s trombózou
- z informačních systémů nemocnice s přihlédnutím k údajům od pacientů byla určena doba od příznaků k diagnóze, příznaky trombózy, průběh hospitalizace, typ a délka podané terapie a klinický stav při dimisi
- během následných kontrol byl podrobně sledován vývoj klinického stavu, rekanalizace trombózy při kontrolní magnetické rezonanci, parametry krevního obrazu a další provedená laboratorní vyšetření
- byly sledovány a odděleně hodnoceny případy rekurence trombózy v CNS i mimo něj a provedeno potřebné doplnění trombofilního screeningu.

Během studie byli všichni pacienti osobně vyšetřeni, byl doplněn trombofilní screening a odběr na JAK2 mutaci. V následném období byl formou ambulantních

kontrol sledován výsledný klinický stav (hodnocen dle tab. č.4) a rekanalizace splavů při kontrolním zobrazení mozku magnetickou rezonancí. Vyšetření JAK2 mutace bylo provedeno metodou real-time PCR dle metodiky pracoviště.

Počty negativních a pozitivních pacientů (na mutaci JAK2) a kontrol byly vloženy do kontingenční tabulky a byla provedena analýza Fisherovým přesným testem. Ke zjištění statistické významnosti rozdílů byl u hodnot stejné skupiny použit párový t-test, u dvou různých skupin nepárový t-test, v případě porušení normality neparametrický Mann – Whitney test. Použitá hladina významnosti: $p = 0,05$. Statistické zpracování bylo konzultováno před zahájením výzkumu i při hodnocení výsledků na Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty v Hradci Králové. Testování provedeno v programu SigmaStat 3,5 pro Windows. Datové grafy byly zpracovány v programu Microsoft Excel. Významné výsledky jsou barevně označeny.

Tabulka č.4: Stupnice závažnosti výsledného stavu mozkových příhod (Modified Rankin scale systém) ³³

0	Bez příznaků
1	Bez výraznějšího omezení, schopen vykonávat všechny obvyklé denní potřeby a aktivity
2	Lehká invalidita: neschopnost vykonávat všechny dříve obvyklé aktivity, schopen vykonávat všechny své potřeby bez dopomoci
3	Mírná invalidita: vyžaduje pomoc, ale je schopen chůze bez dopomoci
4	Středně těžká invalidita: neschopnost chůze bez dopomoci, neschopnost vykonávat tělesné potřeby bez dopomoci
5	Těžká invalidita: upoután na lůžko, inkontinentní, vyžaduje nepřetržitou péči
6	Smrt

16 Výsledky

16.1 Mutace JAK2

Na mutaci JAK2 bylo celkem vyšetřeno 55 pacientů, z toho 12 mužů (21%) a 43 (78%) žen. Pozitivní nález byl u 5 z nich (1 muž + 4 ženy). V kontrolním souboru bylo vyšetřeno 70 pacientů, z toho 20 mužů (29%) a 50 žen (71%). Pozitivní nebyl ani jeden vzorek kontrolního souboru. K vyhodnocení byl použit Fisherův přesný test.

U jedné pacientky byla přítomna esenciální trombocytémie již před mozkovou příhodou. Vzhledem ke klinickému významu testování mutace JAK2 u CVT byl test přepočítán s vyřazením této pacientky. Ze zbývajících 4 pacientů 2 dosáhli diagnostických kritérií MPD do doby ukončení studie (1x polycytemia vera, 1x esenciální trombocytémie), u dalšího pacienta je podezření na začínající myeloproliferaci (suspektní pravá polycytémie).

Tabulka č. 5: Srovnání JAK pozitivních pacientů a kontrol, všichni vyšetření

JAK2	Pozitivní+	Negativní-
Pacienti	5	50
Kontroly	0	70

Výsledek statistického hodnocení: **$p=0,015$**

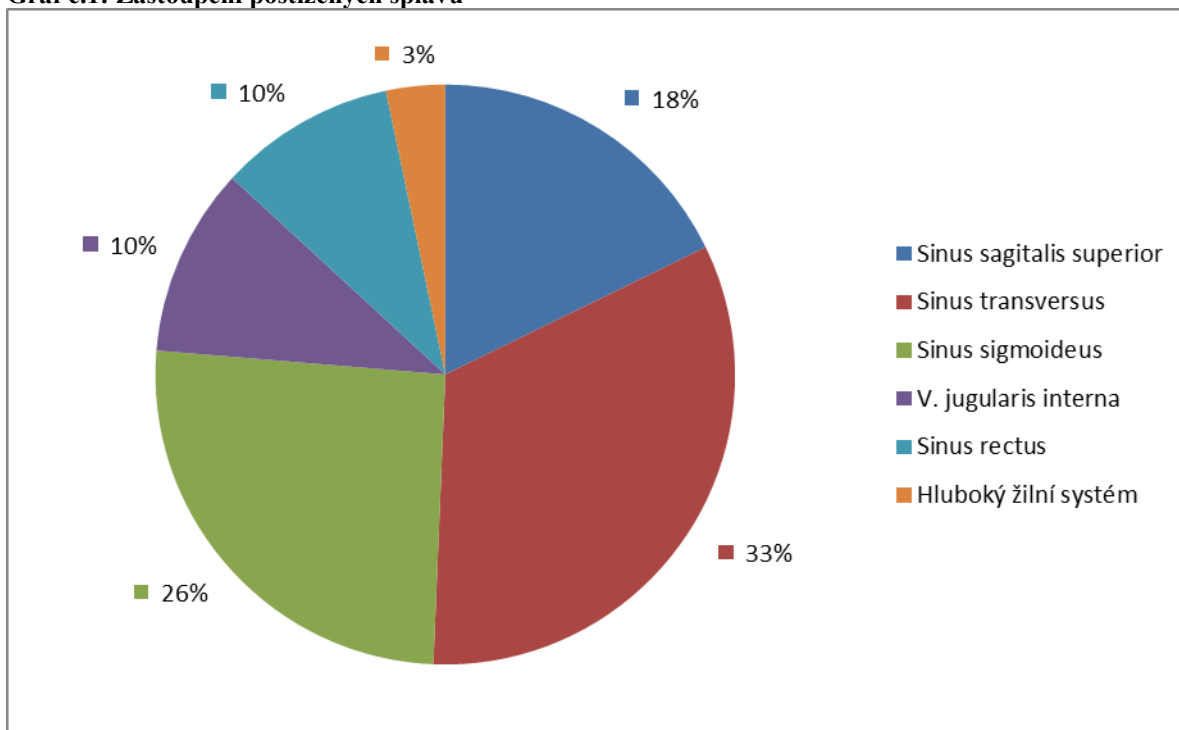
Při vyřazení 1 pozitivního pacienta s esenciální trombocytémií: **$p=0,034$**

Výsledek: Byl zaznamenán rozdíl ve výskytu JAK2 mutace u pacientů a kontrol.

16.2 Typ postiženého sinu

Údaje o postižení jednotlivých splavů byly získány z výsledků zobrazovacích vyšetření. Pokud jde o lateralizaci - 9x byl nález symetricky oboustranný (tj. např. oba příčné splavy), ve všech ostatních případech (55 pacientů) šlo o kombinované postižení více různých splavů na obou stranách nebo postižení horního šípového splavu. V nálezech na magnetické rezonance dominovalo postižení levé strany (vlevo: 34/64 vs vpravo: 13/64), $p < 0,003$. Procentuální zastoupení postižených splavů zobrazuje graf č. 1.

Graf č.1: Zastoupení postižených splavů



16.3 Střední objem destičky

Střední objem trombocytů (MPV) byl zaznamenán celkem u 31 pacientů v akutní fázi, u kterých bylo možné zjistit i MPV za více jak 1 měsíc po příhodě (v chronické fázi).

Tabulka č. 6: Porovnání MPV v akutní a chronické fázi CVT

Skupina	Počet	Průměr (fL)	Směrodatná odchylka
MPV v akutní fázi	31	10,21	1,23
MPV v chronické fázi	31	10,16	1,24

Legenda: rozdíl mezi MPV v akutní a chronické fázi nebyl zjištěn, $p = 0,743$

16.4 Leukocyty

Tabulka č. 7: Porovnání počtu leukocytů u pacientů a kontrol

Skupina	Počet	Průměr (x10 ⁹ /L)	Směrodatná odchylka
Leukocyty - pacienti	41	9,38	4,31
Leukocyty - kontroly	70	5,94	1,36

Legenda: rozdíl v počtu leukocytů mezi pacienty a mezi kontrolami je významný, $p < 0,001$.

16.5 Rekanalizace

Rekanalizace byla hodnocena vyšetřením magnetickou rezonancí - angiografií u pacientů za 3 měsíce od příhody. K dispozici byly údaje od 58 pacientů. Kompletní nebo parciální rekanalizace dosáhlo 83% pacientů. Dále byla porovnána přítomnost rekanalizace v souborech rozdělených dle vybraných parametrů. Výsledky jsou shrnuty v tabulce č.8. V tabulce č.8 je jako trombofilie zahrnuta přítomnost alespoň jednoho z následujících faktorů: Leidenská mutace, mutace protrombinu, hyperhomocysteinémie, antifosfolipidový syndrom nebo mutace JAK2.

Tabulka č. 8: Porovnání rekanalizace v souborech rozdělených dle vybraných parametrů

(Nulová hypotéza: Jevy jsou v obou skupinách stejně časté)	
Výsledný stav (mRS) (0 vs 1 a více)	$p=0,022$
Krvácení (přítomnost vs nepřítomnost)	$p=0,207$
Pohlaví	$p=0,560$
HAK, (pouze ženy) (přítomnost vs nepřítomnost)	$p=0,018$
Trombofilie (přítomnost vs nepřítomnost)	$p=0,055$
Trombolýza (přítomnost vs nepřítomnost)	$p=0,976$
D-dimery (pozitivita vs negativita)	$p=0,246$
Čas do diagnózy (do 7 dnů vs 8 a více)	$p=0,279$
Věk (do 39 vs 40+)	$p=0,041$

Souhrn výsledků hodnocení rekanalizace

Lepší (kompletnější) rekanalizace (viz graf. 4) dosahují pacienti s nižším mRS skóre, pacientky užívající HAK, mladší pacienti a pravděpodobně i pacienti bez trombofilie.

16.6 Vstupní příznaky

Ke statistickému zpracování tíže vstupních příznaků jsme navrhli vlastní skórovací systém rozdělující pacienty dle tíže onemocnění do 6 skupin – viz. tab. 9. Následně jsme porovnali tyto skupiny v souborech rozdělených dle vybraných parametrů (tab. 10). Mozkové krvácení se při diagnostickém zobrazení mozku vyskytlo u 13 pacientů (20%).

Tabulka č. 9: Vstupní příznaky - tabulka skórovacího systému

Skóre	Příznaky
0	Bez příznaků
1	Mírné (bolest hlavy, vertigo, zvracení, nevolnost..)
2	Středně těžké (epileptický záchvat, poruchy vizu, afázie), max. 1 příznak)
3	Těžké (kombinace více příznaků ze skóre 2, porucha vědomí /jiná než epiparoxysmus/ nebo zánikové příznaky)
4	Velmi těžké (kombinace 2 a více příznaků ze skóre 3)
5	Život ohrožující (ohrožení vitálních funkcí, vždy s poruchou vědomí)

a

T

Tabulka č. 10: Porovnání tíže vstupního stavu v souborech rozdělených dle vybraných parametrů

Výsledný stav (podle mRS) (0 vs 1 a více)	p=0,259
Krvácení (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,213
Pohlaví	p=0,776
HAK (pouze ženy) (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,854
Trombofilie* (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,697
Trombolýza (přítomnost vs nepřítomnost)	p <0,001
D-dimery (pozitivita vs negativita)	p=0,098
Čas do diagnózy (do 7 dnů vs 8+)	p=0,003
Rekanalizace (kompletní vs jiná)	p=0,176

Tabulka č. 11: Četnost jednotlivých příznaků

Příznak	Výskyt (% z celkového počtu pacientů)
Bolest hlavy	43 (67%)
Nauzea, zvracení, vertigo	23 (36%)
Porucha hybnosti, citlivosti	19 (29%)
Epileptický záchvat	15 (23%)
Porucha vědomí	13 (20%)
Porucha řeči	9 (14%)
Porucha zraku	7 (11%)
Porucha paměti	3 (5%)

Souhrn hodnocení vstupní symptomatologie

Pacienti v těžším stavu byli častěji indikováni k trombolýze, měli kratší dobu od prvních příznaků k diagnóze a také pozitivita D-dimerů se blížila hranici statistické významnosti. (p = 0,098).

16.7 Trombofilní faktory, čas do diagnózy

Vyšetření trombofilních faktorů nebylo možné provést u všech pacientů. Data jsou proto udávána jako podíl, kde v čitateli je počet nalezených pozitivit a ve jmenovateli celkový počet vyšetřených. V 12 případech byl zachycen souběh 2 a více trombofilních faktorů. Deficit proteinů C, S a antitrombinu zachycen nebyl. Pro srovnání jsou uvedena i data ze studie CEVETIS³⁴.

Tabulka č. 12: Trombofilní faktory

Trombofilní faktor	Počet pozitivních /vyšetřených	Data ze studie CEVETIS
Leidenská mutace	7/63 (11%)	51/560 (9,1%)
Mutace protrombinu	6/63 (10%)	105/551 (19,1%)
mutace JAK2	5/55 (9%)	17/131 (13,0%)
Antifosfolipidový syndrom	2/62 (3%)	28/554 (5,1%)
Hyperhomocysteinémie	3/55 (5%)	69/546 (12,6%)
Malignita	4/64 (6%)	45/706 (6,4%)
Infekce	3/64 (5%)	59/706 (8,3%)
Hormonální antikoncepce	29/49 (59%)	278/520 (53,5%)
Hormonální substituční terapie	2/49 (4%)	(HAK+HRT)
Těhotenství	3/49 (6%)	54/520 (10,4%)
Idiopatické CVT	12/64 (19%)	Neuvedeno
Deficit proteinu C	0/64 (0%)	18/552 (3,3%)
Deficit protein S	0/64 (0%)	18/552 (3,3%)
Deficit antitrombinu	0/64 (0%)	11/564 (2,0%)

Tabulka č. 13: Čas do diagnózy. Do hodnocení nejsou zahrnuty chronické trombózy

Počet	Průměr (dny)	Medián (dny)	Směrodatná odchylka
45	6	5	5,5

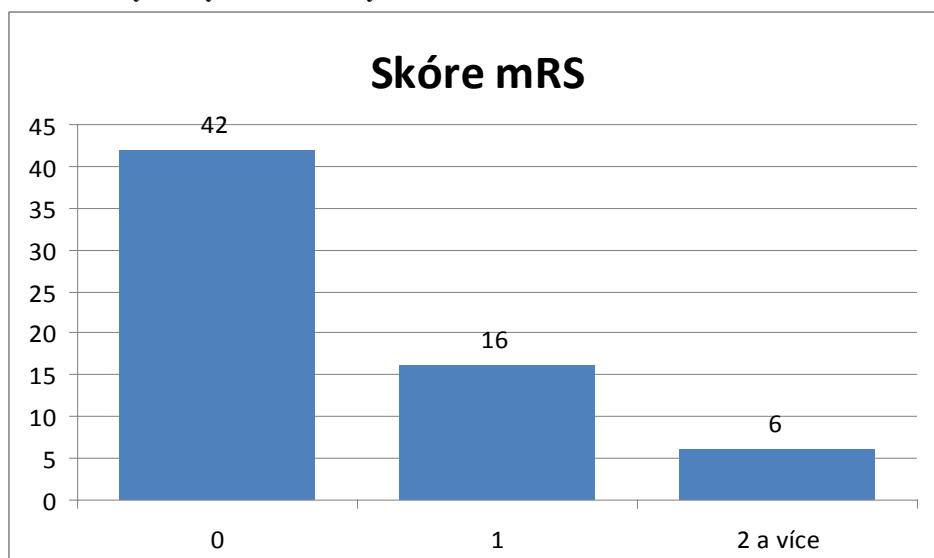
16.8 Klinický stav po trombóze

Výsledný klinický stav byl hodnocen při ambulantních kontrolách po ukončení hospitalizace (minimálně 1x za alespoň 3 měsíce po ukončení hospitalizace). Sledování pacientů bylo ukončeno a je hodnoceno naposled v březnu 2012.

U CVT byla většinou dobrá prognóza, v 58 případech bylo skóre 0-1. Jen v 1 případě pacient zemřel. Příčinou smrti byl ale karcinom plic. Ve většině případů (10/16) byla přetrvávající obtíž bolest hlavy (hodnoceno jako skóre 1). Skóre 2 a více bylo přiřazeno 6 pacientům (9%).

Byla porovnána také závislost vybraných sledovaných faktorů na výsledném klinickém stavu. Výsledky jsou shrnuty v tabulce č.14. Jako nulová hypotéza byl vytýčen předpoklad, že jevy v obou skupinách jsou stejně časté.

Graf č. 2: Výsledný stav nemocných dle mRS skóre



Legenda: mRS skóre = modified Rankin score ³³

Tabulka č. 14: Porovnání skupin parametrů rozdělených dle mRS skóre (0 vs 1 a více)

Krvácení do mozkového parenchymu (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,325
Rekanalizace (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,022
Hormonální antikoncepce (pouze ženy) - přítomnost vs nepřítomnost	p=0,004
Trombofilie (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,920
Trombolýza (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,494
D-dimery (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,050
Čas do diagnózy (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,453
Věk	p=0,350
Epilepsie (jako vstupní příznak) - přítomnost vs nepřítomnost	p=0,081
Pohlaví	p=0,260
Vstupní stav	p=0,259
Počet leukocytů	p=0,897

Souhrn hodnocení konečného klinického stavu po prodělané trombóze:

Pacienti s kompletní rekanalizací, uživatelky hormonální antikoncepce a pacienti s negativními D-dimery dosahují kompletního uzdravení častěji (mRS skóre 0). Zjistili jsme tendenci k horší prognóze u pacientů, kteří měli epileptické záchvaty na začátku onemocnění. Při větším počtu členů souboru by pravděpodobně mohla být statistická významnost zjištěna.

16.9 Typ terapie

Z dokumentace jsme zaznamenali typ antikoagulační/antiagregační terapie. Nejčastější formou terapie (26 z 64 případů) byla aplikace nízkomolekulárního heparinu s následnou perorální antikoagulační terapií více jak 3 měsíce.

16.10 D-dimery

Hodnotu D-dimerů jsme zaznamenali pouze u případů, kdy od prvních příznaků do odběru neuplynulo více jak 30 dnů. V chronické fázi (nad 30 dnů) byly změřeny pouze u 3 pacientů a byly v normálním laboratorním rozmezí. Z výsledků (hodnot D-dimerů) byla spočítána senzitivita testu.

Tabulka č. 15: Vyšetření D-dimerů

Vyšetřeno celkem	Pozitivních	Negativních
31	25	6

Senzitivita: 80,6%.

Obdobně jako v předchozích subkapitolách byly srovnány i D-dimery s ostatními parametry.

Tabulka č. 16: Porovnání D-dimerů v souborech rozdělených dle vybraných parametrů

Čas do diagnózy (do 7 dnů vs 8 a více)	p=0,029
Rekanalizace (kompletní vs jiná)	p=0,614
Trombolýza (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,248
Trombofilie (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,215
Parenchymatózní mozkové krvácení (přítomnost vs nepřítomnost)	p=0,223
Výstupní stav (mRS), (0 vs 1 a více)	p=0,050

Souhrnné hodnocení hladiny D-dimerů:

Hodnota D-dimerů je nižší u pacientů s delším časem do diagnózy (více jak 7 dnů) a u pacientů s lepším výsledným (výstupním) stavem.

17 Diskuze

Do souboru bylo celkem zařazeno 64 pacientů, u kterých byly zkompletovány potřebné údaje a vyhodnoceny trombofilní faktory, anamnestická data i data o průběhu onemocnění. Z analýzy souboru vyplývá, že výskyt pacientů podle věku není stejnoměrný. Zastoupení nemocných není stejné také co do pohlaví. Jednoznačně dominují ženy (77%) a jejich věkový průměr je nižší (35 let) než u mužů (41 let). Nejvíce žen je ve věkovém rozmezí 20-40 let, zatímco muži v žádné věkové skupině nedominují. Takovéto rozdělení je výsledkem přítomnosti nejčastějšího získaného rizikového faktoru – užívání kombinované hormonální antikoncepce, kterou ženy začínají užívat již před 20. rokem života do přibližně padesáti let. Mimo tento interval je zastoupení mužů a žen obdobné.

17.1 Lokalizace trombózy, rizikové faktory, JAK2 mutace

Pokud jde o lokalizaci trombózy, nejčastěji byl postižen příčný, esovitý a horní šípový splav (77% postižených). Obvykle se ale jednalo o trombózu přesahující více splavů, jen v sedmnácti případech (27%) byl postižen pouze 1 splav. Tyto výsledky jsou srovnatelné s jinými publikovanými. Statisticky významně častěji bylo postižení levostranné ($p < 0,003$). Je nutno zvážit možnost anatomických abnormalit, což má vliv na lokalizaci CVT. Práce autorů Surendrababu et al., 2006 zkoumající mozkový žilní systém u 100 pacientů odhalila dominanci pravého příčného splavu u 59% pacientů zatímco levý příčný splav byl dominantní jen u 30% pacientů³⁵. Naopak hypoplastický levý sinus byl nalezen u 35% případů, zatímco pravý jen v 13%. Autoři tento stranový rozdíl vysvětlují embryonálním vývojem. Zpomalení krevního toku v hypoplastickém splavu je jedním z triády prokoagulačních momentů (porucha cévní stěny, krevní stáza, trombofilie), které predisponují tento sinus k častější trombóze.

Naše studie se zabývala především rizikovými faktory mozkových trombóz, se zaměřením na výskyt mutace JAK2 a nepřímo i na výskyt myeloproliferativního onemocnění. Právě mozková trombóza (nebo i břišní trombóza) je často první manifestací latentního Ph-negativního myeloproliferativního onemocnění⁷.

V našem souboru bylo nalezeno celkem 9% JAK2 pozitivních pacientů. Jedna pacientka měla již v době diagnózy CVT diagnostikovanou esenciální trombocytémii. Další 2 pacientky splnily diagnostická kritéria myeloproliferativního onemocnění v následném období (za 1 rok (pravá polycytémie) a druhý za 9 let (esenciální trombocytémie) po CVT). U jednoho pacienta je splnění kritérií myeloproliferativního onemocnění v budoucnu pravděpodobné. Jde o pacienta, s koncentrací hemoglobinu nad horní hranicí normy (nedosahující ale diagnostických kritérií pravé polycytémie) a nízkým erytropoetinem.

Nikdo z JAK2 negativních pacientů ne onemocněl myeloproliferativní chorobou v době diagnostikovaného CVT ani v následném období po celou dobu trvání této studie. Takový vývoj u JAK2 pozitivních CVT a obdobná již publikovaná data vedou k závěru, že CVT jsou skutečně často prvním příznakem latentních myeloproliferací typu pravé polycytémie, esenciální trombocytémie nebo primární myelofibrózy³⁶.

Na rozdíl od břišních trombóz, kde je spojení mutace JAK2 a myeloproliferativního onemocnění uznávaným a testovaným rizikovým faktorem, je význam testování JAK 2 mutace jako rizikového faktoru pro CVT doposud diskutovaným tématem s množstvím protichůdných názorů. Na vině je relativně nízká incidence CVT a zřejmě i nižší prevalence mutace JAK2, než jak je tomu u břišních trombóz. Na druhou stranu v porovnání s výskytem mutace JAK2 u hluboké žilní trombózy se jeví výskyt mutace u CVT opravdu zvýšen. Přehled doposud publikovaných studií viz tab.č.17.

V rámci studie CEVETIS (kam jsme přispěli 45 pacienty, z nichž byli 4 pozitivní na JAK2 mutaci) vyšel počet JAK2 pozitivních pacientů 17 ze 131, tj. 13%³⁴, tedy opět výsledky obdobné našemu pozorování (v našem souboru 9%). Naše studie prokazuje statisticky významně zvýšený výskyt mutace JAK2 u pacientů s CVT v porovnání s kontrolním souborem zdravých jedinců. Na rozdíl od některých jiných prací (viz tab. 17) zůstává zvýšený výskyt mutace JAK2 statisticky významný i po vyřazení již diagnostikovaných myeloproliferativních chorob.

Tabulkač. 17: Přehled publikovaných studií o výskytu mutace JAK2 u CVT

Studie	Počet pacientů	Výskyt JAK2	
		Celkem	Bez MPD
De Stefano et al., 2008	48	6	3
Colaizzo et al., 2007 ⁴²	45	0	0
Bellucci et al., 2008 ³⁹	87	1	1
Koopman et al., 2009 ³⁸	59	2	0
Passamonti et al., 2012 ³⁶	152	10	4
Tato studie	55	5	4
Celkem	446	24 (5,3%)	12 (2,7%)

Tato práce má omezení, mezi které patří fakt, že vzhledem k malému počtu pacientů a nulovému výskytu mutace JAK2 v našem kontrolním souboru může být tento výsledek zkreslen náhodnou chybou. Porovnáme-li ale výskyt mutace u DVT nebo ve zdravé populaci (0,5-0,9%) s našimi daty (ale i s daty již publikovanými), výskyt mutace JAK2 u CVT zvýšen je. Nulový záchyt mutace JAK2 v našem kontrolním souboru odpovídá nízké prevalenci mutace ve zdravé populaci. Je-li prevalence mutace JAK2 u zdravé populace 0,2-0,9%, pak by musel mít soubor na zachycení 1 pozitivního dárce přibližně 200-500 členů souboru.

V současné době je běžné testování Leidenské mutace a mutace protrombinu v rámci vyhledávání trombofilních faktorů. V naší studii byla Leidenská mutace nalezena u 11 % pacientů, mutace protrombinu u 10 % pacientů a mutace JAK2 u 9 % pacientů. Rozdíl mezi výskytem mutace JAK2 a výskytem Leidenské mutace nebo mutace protrombinu je statisticky nevýznamný ($p=0,48$ pro Leidenskou mutaci, $p=0,59$ pro mutaci protrombinu) statistické významnosti by rozdíl nedosáhl ani po vyřazení jednoho pacienta s již diagnostikovaným myeloproliferativním onemocněním před vznikem CVT). Přesto mutace JAK2, i když je obdobně častá, nepatří mezi běžný trombofilní screening u pacientů s CVT. Přitom její význam pro pacienta je mnohem podstatnější. Zatímco pozitivita Leidenské mutace nebo mutace protrombinu v heterozygotní formě vede nanejvýš k mírnému prodloužení následné antikoagulační terapie (jak doporučují guidelines z r. 2010²⁶), přítomnost mutace JAK2 znamená dlouhodobé sledování, často provedení trepanobiopsického vyšetření kostní dřeně a prodloužení perorální antikoagulační terapie nebo alespoň zajištění antiagregační terapií v případě podezření na možný rozvoj myeloproliferativního onemocnění. Tedy mnohem intenzivnější postup, než u tradičních trombofilních mutací. Cena vyšetření se přitom výrazněji neliší.

Trombóza (arteriální i venózní) představuje hlavní faktor morbidity pacientů s myeloproliferativním onemocněním. Její prevence je proto základem správné terapie myeloproliferací. Pacienti s CVT a diagnostikovaným myeloproliferativním onemocněním se řadí automaticky do velmi rizikové skupiny co do rekurence trombózy⁴⁵. U těchto pacientů je nezbytná dlouhodobá terapie antiagregační nebo antikoagulační obvykle v kombinaci s terapií myeloproliferace. Rekurence trombózy u myeloproliferativních nemocí dosahuje 7,6% ročně⁸. Jak častý a jak rychlý je ale přechod JAK2 pozitivního pacienta s prodělanou CVT do myeloproliferace samozřejmě nelze s našich dat s jistotou říci. Tři z pěti našich pacientů splnili kritéria

pro myeloproliferativní chorobu, jeden pacient tato kritéria nejspíše splní. Přechod JAK2 pozitivních pacientů do myeloproliferace se nám proto jeví jako pravděpodobný, i když vzorek pěti JAK2 pozitivních pacientů s CVT je malý. Pacienti s CVT a pozitivní mutací JAK2 by měli být sledováni a při přechodu do myeloproliferativního onemocnění by měli mít včas nasazenu adekvátní terapii (antiagregační/anitkoagulační a event. cytoredukční).

17.2 Faktory krevního obrazu, rekanalizace

Složky krevního obrazu vykazují při CVT změny uvedené ve výsledkové části. Pokud jde o leukocyty, je jejich počet významně zvýšen v akutní fázi CVT (u pacientů oproti kontrolám), což je očekávaný a obvyklý nález u řady akutních chorob. Reaktivní leukocytóza obvykle doprovází akutní stavy.

Podrobněji byl zkoumán jako možný parametr aktivace střední objem destiček (MPV). Tomuto jednoduše zjistitelnému ukazateli je v poslední době věnována značná pozornost. Destičky mají důležitou úlohu v komplikovaném procesu koagulační rovnováhy. Při aktivaci destiček se mění její tvar, tvoří se pseudopodia, dochází k degranulaci a ke zvýšení jejího objemu. Větší destičky jsou metabolicky i enzymaticky aktivnější, nežli malé – obsahují více protrombotického materiálu, mají vyšší hladinu tromboxanu A₂ and B₂ na jednotku objemu a také více exprimovaný receptor pro glycoprotein IIb – IIIA . Obsahují více alfa-granulí, které mohou uvolňovat “protrombin-like” substance, P-selectin a destičkový růstový factor .

Statisticky významně zvýšený MPV byl zaznamenán u cévních mozkových příhod, diabetiků nebo u kardiaků . U pacientů s již diagnostikovanou žilní trombózou je MPV v porovnání s kontrolami také statisticky významně vyšší . MPV jsme porovnali u pacientů v akutní fázi CVT s krevním obrazem v chronické fázi (minimálně po 30 dnech). V našem souboru se MPV v porovnání akutní a chronické fáze sice poněkud zmenšil, ale ne statisticky významně.

Lze tedy shrnout, že není zcela jisté, jestli trombóza má vliv na MPV (a naopak). Bylo publikováno několik prací, které uvádějí pozitivní změny MPV u několika chorob – viz výše, včetně prací, kde jde o aktivaci hemokoagulačního systému nebo při trombózách , existují však i práce, kde nebyly nalezeny pozitivní výsledky a někteří autoři pochybují o významu vyšetření MPV u CVT ⁵⁴. V naší práci nebyl zjištěn vliv CVT na MPV.

Podle literatury není ani význam rekanalizace u CVT zcela jasný. U hluboké žilní trombózy byla nepřítomnost rekanalizace potvrzena jako rizikový faktor rekurence ⁵⁵. Spolu s D-dimery měřenými měsíc po ukončení perorální hormonální terapie jsou tyto 2 parametry možným vodítkem k posouzení intenzity další terapie. V případě CVT je situace odlišná. Rychlost rekanalizace se liší - u hluboké žilní trombózy dochází k postupné rekanalizaci postupně po delší době, zatímco u CVT k rekanalizaci dochází obvykle v prvních 3 měsících po příhodě . Ani klinický dopad rekanalizace u CVT není plně objasněn. Studie Putaala et al., 2010 uzavírá, že nepřítomnost rekanalizaci není spjata s horší prognózou ³¹. Nižší stupeň rekanalizace je spjat s věkem nad 37 let a s chronickým začátkem obtíží.

V naší studii dosáhlo částečné nebo kompletní rekanalizace 83% pacientů, což odpovídá publikovaným údajům ⁵⁶. Podobně jako ve studii Putaala et al., 2010 jsme rozdělili pacienty do dvou skupin dle věku (zvoleno do 40 let a nad 40 let, 41 vs 17 pacientů) ³¹. Horšího stupně rekanalizace dosáhli starší pacienti (p = 0,041).

Základní otázkou je, má-li rekanalizace vztah k výslednému klinickému stavu po tromboze. Rozdělili jsme pacienty dle mRS skóre na skupinu s kompletním uzdravením (skóre 0) a ostatní pacienty (skóre 1 a více). Pacienti s nižším mRS skórem dosáhli lepšího stupně rekanalizace než ostatní pacienti ($p = 0,022$). Stejně tak i pacienti s kompletní rekanalizací mají nižší skóre mRS ($p = 0,006$). Rekanalizace tedy klinický význam má.

K interpretaci je ale nutné zmínit i omezení nejčastěji používaného mRS systému. Většina nemocných dosahuje skóre 0-1 a tak šestistupňové rozdělení zůstává vlastně nevyužito. V této práci bylo do skupiny 0 nebo 1 zařazeno 58 pacientů a do dalších skupin jen 6 pacientů. Do skupiny 0 spadají pacienti zcela bez obtíží a do stupně 1 pacienti s jakýmkoli (často subjektivním) reziduem. Nejčastěji jde o bolest hlavy, kdy převážně u žen nelze odlišit, jedná-li se o následek prodělané trombózy nebo dřívější obtíže bez souvislosti s CVT. V naší práci byl 16x stav dle mRS hodnocen stupněm 1, z toho v 10 případech na podkladě právě přetrvávající bolesti hlavy. I studie Putaala et al., 2010 nakonec uzavírá, že nepřítomnost kompletní rekanalizace je svázána především s reziduální bolestí hlavy, k čemuž se kloníme i my³¹. Bližší rozlišení na relativně malém vzorku pacientů bohužel není možné.

Prokázali jsme také souvislost (lepší prognózu) v případech užívání hormonální antikoncepce a rekanalizace v souboru žen. Při porovnání uživatelky hormonální antikoncepce a pacientek bez této léčby vyšla kompletní rekanalizace častější v souboru uživatelky hormonální antikoncepce ($p=0,018$). Užívání hormonální antikoncepce posuzováno samo o sobě nejspíše způsobuje méně významný trombofilní defekt než jiné trombofilní stavy (příčiny CVT), a je proto spojeno s menším rozsahem trombózy a lepší prognózou. Dokladem tohoto tvrzení je i častější negativita D-dimerů u pacientek s hormonální antikoncepcí jako jediným rizikovým momentem⁵⁷. Menší rozsah trombózy je u pacientek s hormonální antikoncepcí zřejmě spojen s nižším množstvím D-dimerů. Dalším faktorem pozitivně ovlivňujícím prognózu pacientek užívajících hormonální antikoncepci je snadná a rychlá odbouratelnost tohoto faktoru ihned po začátku onemocnění CVT. Vliv má nejspíše i věk pacientek s HAK – uživatelky HAK jsou v souboru žen mladší. Věk do 40 let byl také spojen s lepší rekanalizací.

17.3 Vstupní příznaky, trombofilie, D-dimery

Nejčastějším projevem CVT je perzistentní, obvykle gradující bolest hlavy. Na tomto závěru se shoduje naše studie s ostatními pracemi. I ostatní klinické projevy odpovídají již publikovaným studiím.

Pro ověření významu tíže vstupních příznaků jsme příznaky seřadili dle našeho skórovacího systému a toto skóre následně porovnali s jinými sledovanými parametry. Logickou závislost s tíží vstupních příznaků vykazuje terapie trombolýzou (která je indikována v nejtěžších případech) a doba do diagnózy. Pacienti s chronickým začátkem onemocnění se do nemocnice dostávají později, v lepším celkovém stavu a až po dosažení určité intenzity příznaků, které obvykle postupně narůstají. Tíže vstupního stavu nejeví souvislost s prognózou onemocnění (mRS), mozkovým krvácením, pohlavím nebo přítomností laboratorních trombofilních faktorů. Důležitým výsledkem je srovnání tíže vstupního stavu a stavu po prodělané tromboze CNS (měřeno pomocí mRS), kde nebyla prokázána souvislost. Je tedy možné, že i ty nejtěžší stavy při správně vedené terapii mají

dobrou prognózu. Souvislost hladiny D-dimerů s tíží stavu se v našem souboru nepodařilo se statistickou významností prokázat. Při rozdělení pacientů do dvou skupin (s patologickou hladinou D-dimerů a druhá skupina s normální hladinou D-dimerů), bylo Rankinovo skóre (mRS) sice vyšší ve skupině s pozitivitou D-dimerů, ale statistická významnost nebyla dosažena ($p=0,098$).

Z trombofilních faktorů je zcela nejčastějším rizikovým faktorem užívání perorální kombinované hormonální antikoncepce (59% ze skupiny žen). Kombinovaná perorální hormonální antikoncepce, hormonální terapie v přechodu a těhotenství jsou příčinou CVT v 69% případů u žen, následují genetické faktory (Leidenská mutace, mutace protrombinu a mutace JAK2). U 19% případů se nepodařilo zjistit žádný trombofilní faktor. To jsou výsledky srovnatelné s výsledky publikovanými v doposud největší studii ISCVT z roku 2004¹ i s daty ze studie CEVETIS z r. 2012³⁴. Hlavní rozdíl naší studie a studie CEVETIS byl zaznamenán ve výskytu mutace protrombinu (10% v naší studii vs 19,1% v CEVETIS). Rozdíl je nejspíš dán menší velikostí našeho souboru. I jiní autoři popsali rozdíl ve výskytu mutací u hluboké žilní trombózy a CVT. Zatímco u hluboké žilní trombózy je častější Leidenská mutace faktoru V nežli mutace protrombinu (20% vs 10%), u CVT je pravděpodobně častější mutace protrombinu⁵⁸⁻⁶⁰. Příčina tohoto rozdílu je nejasná, nejspíše zde hrají roli rozdíly (kvantitativní a/nebo kvalitativní) venózního řečiště dolních končetin a CNS.

Normální hladina D-dimerů je velmi cenná, protože obvykle umožňuje vyloučit zvažovanou CVT. V případě hluboké žilní trombózy dosahuje sensitivity D-dimerů až 95% a dokonce pozitivně koreluje s rozsahem trombózy¹⁴. Vezmeme-li v úvahu, že i při typických příznacích CVT bývá stanovena diagnóza jen v 10-20%, byl by jednoduchý a vysoce senzitivní test velmi přínosný. Dentali et al., 2012 v metaanalýze zjistili senzitivitu D-dimerů u CVT v 89,1%¹⁵. Publikace citované v této metaanalýze udávaly senzitivitu v rozmezí 60-100%, přičemž náš nález odpovídá zhruba průměru tohoto rozmezí. V našem souboru byla sensitivity pouze 80,6%, bez započítání chronických CVT, kde však byl nález vždy negativní. Metaanalýza dále uvádí rozdíl v senzitivitě, jestliže byl soubor rozdělen na podskupiny, např. na skupinu pacientů s chronickou CVT nebo pacienty s lehkými příznaky (především izolovaná bolest hlavy). Rozdíl mezi naším pozorováním a uvedenou metaanalýzou může tedy být ve spektru pacientů, ale i v jiných detailech, např. v době do diagnózy.

Výše uvedené práce tedy uvádějí vyšší senzitivitu D-dimerů při hluboké žilní trombóze nežli při CVT. Příčin bude nejspíše více. Žilní řečiště CNS se od žil dolních končetin významně liší. A to kvalitativně – stavbou stěny vén, nepřítomností chlopní, rozdílným gravitačním gradientem, nekomprimovatelností, ale také kvantitativně. Celkový objem žilního řečiště v CNS je menší než je tomu u dolních končetin. Rozsah trombózy při hluboké žilní trombóze (jak již bylo zmíněno) pozitivně koreluje s množstvím D-dimerů¹⁴. Rozdílný je i časový faktor. Zatímco na dolních končetinách se trombóza projeví záhy tvorbou kolaterál asymetrického otoku, u CNS může často probíhat skrytě pouze pod obrazem bolesti hlavy. Právě izolovaná bolest hlavy a chronicita CVT je častěji spjata s vyšším počtem falešně negativních výsledků¹⁵. Obdobný závěr podporuje i naše práce.

Při vyšetřování hladiny D-dimerů závisí na čase od diagnózy, zvýšená hladina obvykle v čase klesá¹⁵. Proto jsme i tento parametr důsledně zjišťovali. Často je ale obtížné určit přesný čas prvních příznaků. Medián doby do diagnózy v našem souboru byl 5 dnů, což odpovídá publikovaným datům – medián 4 dny do přijetí a 7 dnů do diagnózy¹. V našem souboru se však nepodařilo prokázat statisticky významnou závislost mezi dobou od stanovení diagnózy a hodnotami D-dimerů. U

našich pacientů s chronickou CVT, tj. po 30 dnech od začátku choroby, byla měřena hladina D-dimerů ve třech případech a byla vždy negativní. U dalších chronických pacientů sledována nebyla. Pokud jsme však soubor rozdělili dle doby do diagnózy do 2 částí (1-7 dnů vs 8 a více dnů do stanovení diagnózy), byla (statisticky významně) v souboru D-dimerů měřených do konce prvního týdne od prvních příznaků hodnota vyšší ($p = 0,029$). Protože je tento závěr logický, domníváme se, že při větším souboru pacientů by tento trend byl významnější a mohla by vzniknout podobná závislost i u skupiny pacientů diagnostikovaných po 1. týdnu od začátku choroby. S přibývajícím časem od diagnózy tedy hodnota D-dimerů klesá. Logickým předpokladem je i pozitivní korelace mezi množstvím D-dimerů a rozsahem trombózy CNS. Toto ale naše studie nehodnotila.

Zajímavým výsledkem této studie jsou nestejně hodnoty D-dimerů ve skupinách pacientů rozdělených podle modifikované Rankinovy stupnice (mRS, ³³) na mRS stupeň 0 oproti mRS 1 a více. Ve skupině pacientů s nulovým mRS (výstupním stavem bez jakéhokoliv přetrvávajícího postižení) byla vstupně hodnota D-dimerů nižší na hranici statistické významnosti ($p = 0,050$). Na základě tohoto výsledku předpokládáme, že větší rozsah trombózy je spojen s vyšším množstvím D-dimerů a i horší prognózou.

17.4 Klinický stav po trombóze, terapie

CVT mají obecně dobrou prognózu. V našem souboru bylo 65% pacientů při ukončení studie zcela bez obtíží a jen 9% pacientů mělo mRS skóre větší než 1. Nejčastější přetrvávající obtíží byla bolest hlavy. V největší publikované studii ¹ bylo bez obtíží 65% pacientů a 19% pacientů mělo těžké následky. Naše studie má o něco lepší výsledky stran úmrtí a těžkých následků (1x úmrtí, 5x doživotní následky hodnoceny mRS 2 a více). Tento rozdíl ale není příliš veliký.

Práce autorů Ferro et al., 2004 dále odhalila vstupní koma, mozkové krvácení, malignitu, mužské pohlaví, věk nad 37 let, CNS infekci a postižení hlubokého žilního systému jako prognosticky nepříznivé faktory ¹. Tato publikace však porovnává zmíněné parametry s těžkými následky a smrtí, což v našem souboru není možné (příliš málo pacientů s tak těžkými následky). Všechny uvedené faktory se ovšem jeví logické a naše studie je nevyvrací.

Jako prediktor dobré prognózy (mRS skóre 0) jsme identifikovali přítomnost rekanalizace, užívání hormonální antikoncepce a nízké D-dimery vstupně. Nemůžeme vyloučit ani přítomnost epileptického záchvatu, jako faktoru zhoršujícího prognózu (byla zjištěna tendence k horší prognóze při vstupním epileptickém záchvatu, ale nedocílila statistická významnost). Dalším logickým faktorem (i když v našem souboru nebyl prokázán s požadovanou statistickou významností) se nám obdobně jeví věk (mladší by mohli mít lepší prognózu) a pohlaví (ženy by mohly mít lepší prognózu).

Uvedené výsledky naší práce i publikované studie určují faktory špatné prognózy. Otázka vlivu vstupního stavu je v literatuře zatím stále otevřená. Při porovnání vstupního stavu pacientů rozdělených do dvou skupin dle výsledného klinického stavu nebyl v naší studii signifikantní rozdíl zjištěn. Je však možné, že při hodnocení většího počtu pacientů tíže vstupního stavu bude spjata s horší prognózou. Správně vedená terapie (a to zřejmě především radikální – trombolýza, intervenční terapie) dokáže dosáhnout rychlejšího zprůchodnění trombozovaných splavů a tím zvrátit nepříznivý vývoj onemocnění ²⁶.

Terapie CVT je souhrn komplexních terapeutických postupů. Jedná se o kauzální snahu o zprůchodnění trombozované žíly antikoagulační terapií, trombolýzou nebo intervenčními metodami. Trombolýza vede k rychlému zprůchodnění uzavřené vény, jak prokázaly studie s rekombinantním aktivátorem tkáňového plazminogenu (rtPA). Po zvládnutí akutní fáze CVT antikoagulační terapií hepariny nebo trombolýzou je doporučeno pokračovat v léčbě perorálními antikoagulancii²⁶. U našich pacientů byla nejčastěji zahajována terapie nízkomolekulárním heparinem a následně byl pacient převeden na perorální antikoagulační terapii v délce 1 rok. Takto bylo v našem souboru léčeno 41% pacientů. Našli jsme i významnou část pacientů (20%), kterým nebyla poskytnuta antikoagulační terapie vůbec, nebo jen na krátkou dobu formou nízkomolekulárních heparinů. Vzhledem k malému počtu pacientů v těchto skupinách nelze provést statistické srovnání výstupů jednotlivých typů terapií, a tak říci, že by některá skupina pacientů měla významně horší výsledný klinický výsledek. Pacienti bez zahájené terapie měli obvykle chronickou formu CVT, která byla často diagnostikována spíše jako náhodný nálezn při dlouhodobě trvajících obtížích. Na druhou stranu i pacienti v obzvláště závažných stavech, kteří byli léčeni pomocí trombolýzy a Merci katetru, dosáhli plného uzdravení (9% pacientů).

17.5 Rekurence

Otázka délky antikoagulační terapie není řízena pouze přítomností rizikových faktorů samotné trombózy ale také rizikem rekurence po vysazení antikoagulační terapie. Riziku rekurence CVT nebo jiné venózní trombembolie se nelze zcela vyhnout, ale optimalizací délky terapie s přihlédnutím k riziku rekurence trombózy lze některým příhodám předejít. V případě venózní trombembolie běžných lokalizací existuje 1 % riziko rekurence trombózy již při terapii warfarinem⁶⁵. Po vysazení antikoagulační terapie je důležitým rizikovým faktorem rekurence původní příčina trombózy. V případě přechodného faktoru (jako například imobilizace) je riziko rekurence trombózy nízké (kolem 3% v prvním roce). Naopak v případě malignity nebo genetické trombofilie je riziko rekurence až 14% v prvním roce⁶⁵. Rizikovější je také mužské pohlaví a proximální trombóza⁶⁶. Pomůckou při vysazování antikoagulační terapie může být měření D-dimerů. Autoři Palareti et al., 2002 zjistili vysokou negativní prediktivní hodnotu D-dimerů pro rekurenci VTE měřenou 1 měsíc po vysazení perorální antikoagulační terapie⁶⁷. Následná studie autorů Palareti et al., 2006 tyto závěry potvrzuje a pro pacienty se zvýšenými D-dimery doporučuje prolongovat antikoagulační terapii⁶⁸. Obdobným rizikovým faktorem rekurence venózní trombembolie je i reziduální trombóza. Počet rekanalizací (v případě hluboké žilní trombózy) se v čase zvyšuje (38,8% v 6 měsících vs 73,8% v 36 měsících).

V případě rekurence CVT není v literatuře k dispozici takové množství údajů. Rekurence CVT je patrně relativně vzácná – 2,2 % a to většinou v prvním roce po vysazení antikoagulační terapie. Ferro et al., 2004 udávají riziko rekurence CVT včetně venózní trombembolie jiných lokalizací 6,5%¹. Toto riziko je ale vyšší u pacientů se zjištěnou trombofilii. Protože rekurence trombózy u pacientů s CVT je častější mimo CNS, jsou i doporučení stran prevence rekurence shodná s prevencí rekurence venózní trombembolie běžných lokalizací. Kontrola D-dimerů a rekanalizace splavů jsou možným vodítkem pro indikaci délky antikoagulační terapie⁶⁷. V našem souboru byla rekurence trombózy zachycena jen 3x, z toho 2x mimo

CNS (1x hluboká žilní trombóza na dolní končetině s plicní embolií u pacienta bez jiných rizikových faktorů CVT a 1x trombóza v. lienalis u heterozygota pro Leidenskou mutaci).

Z našich případů, kterých je omezený počet, není možná definitivní analýza četnosti rekurencí trombóz CNS. Rozhodli jsme se proto zapojit do mezinárodního projektu výzkumu CVT – CEVETIS⁶⁹. Studie u 706 pacientů zachytila během sledovacího období 3171 „patient-years“ 75 rekurencí trombóz (30 CVT a 45 trombóz jiných lokalizací). Jako rizikové stran rekurence byla identifikována osobní pozitivní osobní anamnéza trombózy, malignita a trauma hlavy. Pozoruhodné je, že délka perorální antikoagulační terapie nad 1 rok nebyla spojena se snížením rekurence trombózy. Rizikové faktory rekurence shrnuje tab. 18. Poznámka: Jako Závažné trombofilní faktory uvádí tabulka č. 18: deficit antitrombinu, deficit proteinů C,S, antifosfolipidový syndrom nebo kombinace 2 a více faktorů.

Tabulka č. 18: Základní charakteristiky možných rizikových faktorů pro rekurenci VTE v jednorozměrné analýze (upraveno dle: ⁶⁹)

	HR	95% CI	p
Věk při diagnóze	0.996	0.981-1.011	0.578
Pohlaví	1.365	0.829-2.246	0.221
Osobní anamnéza VTE	2.733	1.528-4.887	0.001
Rodinná anamnéza VTE	1.139	0.626-2.002	0.669
Idiopatická CVT	1.015	0.610-1.691	0.926
Trombofilní faktory	1.111	0.707 -1.746	0.648
Závažné trombofilní faktory	1.158	0.611-2.195	0.654
HAK/HRT	0.715	0.448-1.142	0.161
Malignita	2.565	0.906-3.945	0.012
Neurochirurgický zákrok před rokem a dříve	1.713	0.237-12.400	0.594
Trauma hlavy před rokem a dříve	4.197	1.926-9.146	<0.001
Místní nebo systémová infekce	0.670	0.213-1.601	0.436
Myeloproliferativní choroba	2.026	0.281-14.603	0.483
Těhotenství a doba 6 týdnů po porodu	1.045	0.480-2.276	0.911
Antikoagulační terapie nad 1 rok	1.129	0.654-1.949	0.664

Legenda: HR = Poměr rizik; CI = interval spolehlivosti; VTE = žilní tromboembolie; HAK = hormonální antikoncepce; HRT = hormonální léčba v přechodu;

Rekurence u těhotenských CVT je malá – k rekurenci nedošlo u 39 žen sledovaných po dobu 10 let⁷⁰. Rizikové faktory i klinická prezentace CVT jsou u těhotných obdobné jako u jiných pacientů⁷¹. Autoři v doporučení z r. 2010 doporučují další těhotenství až po roce od vysazení perorální antikoagulační terapie²⁸. U pacientek s přechodným rizikovým faktorem (např. imobilizace, hormonální antikoncepce) stačí profylaxe LMWH v době poporodní na 4-6 týdnů. U pacientek se závažnou trombofilií je pak vhodná prevence LMWH po celé těhotenství i v puerperiu. Čtyři pacientky ze souboru byly v následném období těhotné. Těhotenství probíhala bez větších komplikací, 2 pacientky byly zajištěny profylaktickou dávkou LMWH²⁸.

18 Závěry

Cíle studie byly splněny. Byl vyhledán, prostudován a sledován soubor nemocných s nízkou incidencí a stále málo známým onemocněním (CVT) o počtu 64 pacientů.

Primární cíle studie - výsledky

1. *Přítomnost mutace JAK2* je v našem souboru 64 pacientů s trombózou žil CNS oproti kontrolnímu souboru zdravých jedinců zvýšena bez ohledu na přítomnost myeloproliferativního onemocnění v době diagnózy.
2. *Klinický význam mutace JAK2*: U většiny pacientů (v době ukončení studie 3/5) byla mutace JAK2 spojena s myeloproliferativním onemocněním, které bylo přítomno již při diagnóze nebo bylo diagnostikováno ve sledovaném období.
3. *Význam vrozených a získaných trombofilních faktorů*:
 - Geneticky podmíněné trombofilie se na etiologii CVT podílely z 25%. Nejčastějším získaným trombofilním faktorem je užívání antikoncepčních hormonálních přípravků (59% z pozitivních vyšetřených). Poměrně vysoký byl i počet tzv. idiopatických CVT – bez zjištěného trombofilního faktoru (19%)
 - Navíc oproti studijnímu plánu jsme se připojili k velké mezinárodní studii CEVETIS³⁴ a naše výsledky ve výskytu trombofilních mutací (i když na daleko menším počtu nemocných) odpovídají výsledkům studie CEVETIS. Jediný větší rozdíl je ve výskytu mutace protrombinu (10% v naší studii vs 19,1% v CEVETIS)

Sekundární cíle studie - výsledky

1. Nejčastějším příznakem CVT byla bolest hlavy (67% případů), V ohrožení života bylo při diagnóze 8% pacientů. Pacienti v těžším stavu byli časněji diagnostikováni (kratší doba do diagnózy), byli častěji léčeni trombolýzou a měli i vyšší D-dimery vstupně (i když staticky na hranici významnosti).
2. Prokázali jsme souvislost rekanalizace, hormonální antikoncepce a D-dimerů s dobrým konečným klinickým stavem po prodělané CVT. Práce dále popisuje vztahy mezi jednotlivými možnými sledovanými parametry, které mají vztah k prognóze pacienta, rekanalizaci a etiologii trombózy.
3. Senzitivita D-dimerů byla spočítána na 80,6%. Hodnota D-dimerů je nejvyšší při včasné diagnóze a s časem klesá. Hodnota D-dimerů má vztah i k prognóze onemocnění.
4. Rekanalizace dosáhlo v našem souboru 83% pacientů. Přítomnost rekanalizace byla častější u pacientů s lepším klinickým stavem po trombóze, u mladších pacientů a u uživatelů hormonální antikoncepce. Naopak trombofilní stav (genetické mutace, hyperhomocysteinémie, antifosfolipidový syndrom) byl častěji spojen s horším stupněm rekanalizace.
5. V rámci hledání rizikových faktorů rekurence CVT jsme se zapojili do nadnárodní studie CEVETIS (kam jsme přispěli 45 pacienty). Jako rizikové byly identifikovány tyto faktory: trauma, malignita, osobní anamnéza VTE.

19 Literatura

1. FERRO, J. M., CANHAO, P., STAM, J., BOUSSER, M. G., BARINAGARREMENTERIA, F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*, 2004, vol. 35, no. 3, s. 664-670. ISSN 1524-4628 (Electronic)
0039-2499 (Linking)
2. EHLER, E., KOPAL, A., MRKLOVSKY, M., KOSTAL, M. Cerebral venous thrombosis after a cesarean delivery. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2010, vol. 53, no. 2, s. 109-113. ISSN 1211-4286 (Print)
1211-4286 (Linking)
3. PRAKASH, C., BANSAL, B.C. Cerebral Venous Thrombosis. *J Indian Acad Clin Med*, 2000, vol. 5, no. 1, s. 55-61. ISSN
4. IHLE, J. N. Cytokine receptor signalling. *Nature*, 1995, vol. 377, no. 6550, s. 591-594. ISSN 0028-0836 (Print)
0028-0836 (Linking)
5. KHWAJA, A. The role of Janus kinases in haemopoiesis and haematological malignancy. *Br J Haematol*, 2006, vol. 134, no. 4, s. 366-384. ISSN 0007-1048 (Print)
0007-1048 (Linking)
6. TEFFERI, A., PARDANANI, A. JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective. *Blood Rev*, 2011, vol. 25, no. 5, s. 229-237. ISSN 1532-1681 (Electronic)
0268-960X (Linking)
7. VANNUCCHI, A. M. JAK2 mutation and thrombosis in the myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep*, 2010, vol. 5, no. 1, s. 22-28. ISSN 1558-822X (Electronic)
1558-8211 (Linking)
8. DE STEFANO, V., ZA, T., ROSSI, E., VANNUCCHI, A. M., RUGGERI, M., ELLI, E., MICO, C., TIEGHI, A., CACCIOLA, R. R., SANTORO, C., GERLI, G., VIANELLI, N., GUGLIELMELLI, P., PIERI, L., SCOGNAMIGLIO, F., RODEGHIERO, F., POGLIANI, E. M., FINAZZI, G., GUGLIOTTA, L., MARCHIOLI, R., LEONE, G., BARBUI, T. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*, 2008, vol. 93, no. 3, s. 372-380. ISSN 1592-8721 (Electronic)
0390-6078 (Linking)
9. DENTALI, F., SQUIZZATO, A., BRIVIO, L., APPIO, L., CAMPIOTTI, L., CROWTHER, M., GRANDI, A. M., AGENO, W. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph-myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood*, 2009, vol. 113, no. 22, s. 5617-5623. ISSN 1528-0020 (Electronic)
0006-4971 (Linking)
10. QI, X., YANG, Z., BAI, M., SHI, X., HAN, G., FAN, D. Meta-analysis: the significance of screening for JAK2V617F mutation in Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, vol. 33, no. 10, s. 1087-1103. ISSN 1365-2036 (Electronic)
0269-2813 (Linking)
11. BOUSSER, M. G., FERRO, J. M. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*, 2007, vol. 6, no. 2, s. 162-170. ISSN 1474-4422 (Print)
1474-4422 (Linking)

12. MAHMOUD, MOHAMED ABDEL LATIF, ELBEBLAWY, MOATAZ MOHAMED SAMY. The Role of Multidetector CT Venography in Diagnosis of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2009, vol. 4, no. 284-289. ISSN 284-289. ISSN
13. DI NISIO, M., SQUIZZATO, A., RUTJES, A. W., BULLER, H. R., ZWINDERMAN, A. H., BOSSUYT, P. M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*, 2007, vol. 5, no. 2, s. 296-304. ISSN 1538-7933 (Print) 1538-7836 (Linking)
14. ESCOFFRE-BARBE, M., OGER, E., LEROYER, C., GRIMAUX, M., LE MOIGNE, E., NONENT, M., BRESSOLLETTE, L., ABGRALL, J. F., SORIA, C., AMIRAL, J., ILL, P., CLAVIER, J., MOTTIER, D. Evaluation of a new rapid D-dimer assay for clinically suspected deep venous thrombosis (Liatest D-dimer). *Am J Clin Pathol*, 1998, vol. 109, no. 6, s. 748-753. ISSN 0002-9173 (Print) 0002-9173 (Linking)
15. DENTALI, F., SQUIZZATO, A., MARCHESI, C., BONZINI, M., FERRO, J. M., AGENO, W. D-Dimer Testing in the Diagnosis of Cerebral Vein Thrombosis: a Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature. *J Thromb Haemost*, 2012, ISSN 1538-7836 (Electronic) 1538-7836 (Linking)
16. VIZIOLI, L., MUSCARI, S., MUSCARI, A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract*, 2009, vol. 63, no. 10, s. 1509-1515. ISSN 1742-1241 (Electronic) 1368-5031 (Linking)
17. BATH, P. M., BUTTERWORTH, R. J. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1996, vol. 7, no. 2, s. 157-161. ISSN 0957-5235 (Print) 0957-5235 (Linking)
18. YILMAZ, M. B., SARICAM, E., BIYIKOGLU, S. F., GURAY, Y., GURAY, U., SASMAZ, H., KORKMAZ, S. Mean platelet volume and exercise stress test. *J Thromb Thrombolysis*, 2004, vol. 17, no. 2, s. 115-120. ISSN 0929-5305 (Print) 0929-5305 (Linking)
19. CHU, S. G., BECKER, R. C., BERGER, P. B., BHATT, D. L., EIKELBOOM, J. W., KONKLE, B., MOHLER, E. R., REILLY, M. P., BERGER, J. S. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2010, vol. 8, no. 1, s. 148-156. ISSN 1538-7836 (Electronic) 1538-7836 (Linking)
20. DEMIRTUNC, R., DUMAN, D., BASAR, M., BILGI, M., TEOMETE, M., GARIP, T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 2009, vol. 23, no. 2, s. 89-94. ISSN 1873-460X (Electronic) 1056-8727 (Linking)
21. BATH, P., ALGERT, C., CHAPMAN, N., NEAL, B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke*, 2004, vol. 35, no. 3, s. 622-626. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking)
22. AGOSTONI, E. Headache in cerebral venous thrombosis. *Neurol Sci*, 2004, vol. 25 Suppl 3, no. S206-210. ISSN 1590-1874 (Print) 1590-1874 (Linking)
23. DENTALI, F., AGENO, W. Cerebral vein thrombosis. *Intern Emerg Med*, 2010, vol. 5, no. 1, s. 27-32. ISSN 1970-9366 (Electronic)

1828-0447 (Linking)

24. KRAJÍČKOVÁ, D., KOŠTÁL, M, KRAJINA, A., KLZO, L., DULÍČEK, P., KUBÍKOVÁ, M. Mozková flebotrombóza – analýza série 33 nemocných. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2010, vol. 73/106(4), no. 402-408. ISSN

25. BENTLEY, J. N., FIGUEROA, R. E., VENDER, J. R. From presentation to follow-up: diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis. *Neurosurg Focus*, 2009, vol. 27, no. 5, s. E4. ISSN 1092-0684 (Electronic)

1092-0684 (Linking)

26. EINHAUPL, K., STAM, J., BOUSSER, M. G., DE BRUIJN, S. F., FERRO, J. M., MARTINELLI, I., MASUHR, F. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*, 2010, vol. 17, no. 10, s. 1229-1235. ISSN 1468-1331 (Electronic)

1351-5101 (Linking)

27. LATH, R., KUMAR, S., REDDY, R., BOOLA, G. R., RAY, A., PRABHAKAR, S., RANJAN, A. Decompressive surgery for severe cerebral venous sinus thrombosis. *Neurol India*, 2010, vol. 58, no. 3, s. 392-397. ISSN 0028-3886 (Print)

0028-3886 (Linking)

28. COUTINHO, J. M., STAM, J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2010, vol. 8, no. 5, s. 877-883. ISSN 1538-7836 (Electronic)

1538-7836 (Linking)

29. KOOPMAN, K., UYTENBOOGAART, M., VROOMEN, P. C., VAN DER MEER, J., DE KEYSER, J., LUIJCKX, G. J. Long-term sequelae after cerebral venous thrombosis in functionally independent patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, vol. 18, no. 3, s. 198-202. ISSN 1532-8511 (Electronic)

1052-3057 (Linking)

30. SAPOSNIK, G., BARINAGARREMENTERIA, F., BROWN, R. D., JR., BUSHNELL, C. D., CUCCHIARA, B., CUSHMAN, M., DEVEBER, G., FERRO, J. M., TSAI, F. Y. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, vol. 42, no. 4, s. 1158-1192. ISSN 1524-4628 (Electronic)

0039-2499 (Linking)

31. PUTAALA, J., HILTUNEN, S., SALONEN, O., KASTE, M., TATLISUMAK, T. Recanalization and its correlation to outcome after cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci*, 2010, vol. 292, no. 1-2, s. 11-15. ISSN 1878-5883 (Electronic)

0022-510X (Linking)

32. FARRAG, A., IRFAN, M., GULIANI, G. K., TARIQ, N., TAYLOR, R. A., SURI, M. F., QURESHI, A. I. Occurrence of post-acute recanalization and collateral formation in patients with cerebral venous and sinus thrombosis. A serial venographic study. *Neurocrit Care*, 2010, vol. 13, no. 3, s. 373-379. ISSN 1556-0961 (Electronic)

1541-6933 (Linking)

33. SULTER, G., STEEN, C., DE KEYSER, J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*, 1999, vol. 30, no. 8, s. 1538-1541. ISSN 0039-2499 (Print)

0039-2499 (Linking)

34. DENTALI, F., POLI, D., SCODITTI, U., DI MINNO, M. N., DE STEFANO, V., SIRAGUSA, S., KOSTAL, M., PALARETI, G., SARTORI, M. T., GRANDONE, E., VEDOVATI, M. C., AGENO, W. Long term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost*, 2012, in print ISSN 1538-7836 (Electronic)

1538-7836 (Linking)

35. SURENDRABABU, N. R., SUBATHIRA, LIVINGSTONE, R. S. Variations in the cerebral venous anatomy and pitfalls in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis: low field MR experience. *Indian J Med Sci*, 2006, vol. 60, no. 4, s. 135-142. ISSN 0019-5359 (Print)
0019-5359 (Linking)
36. PASSAMONTI, S. M., BIGUZZI, E., CAZZOLA, M., FRANCHI, F., GIANNIELLO, F., BUCCIARELLI, P., PIETRA, D., MANNUCCI, P. M., MARTINELLI, I. JAK2 (V617F) mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2012, in print, ISSN 1538-7836 (Electronic)
1538-7836 (Linking)
37. XAVIER, S. G., GADELHA, T., REZENDE, S. M., ZALCBERG, I. R., SPECTOR, N. JAK2V617F mutation in patients with thrombosis: to screen or not to screen? *Int J Lab Hematol*, 2011, vol. 33, no. 2, s. 117-124. ISSN 1751-553X (Electronic)
1751-5521 (Linking)
38. KOOPMAN, K., MULDER, A. B., DE KEYSER, J., LUIJCKX, G. J., VAN DER MEER, J. JAK2-V617F mutation in cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2009, vol. 7, no. 6, s. 1039-1040. ISSN 1538-7836 (Electronic)
1538-7836 (Linking)
39. BELLUCCI, S., CASSINAT, B., BONNIN, N., MARZAC, C., CRASSARD, I. The V617F JAK 2 mutation is not a frequent event in patients with cerebral venous thrombosis without overt chronic myeloproliferative disorder. *Thromb Haemost*, 2008, vol. 99, no. 6, s. 1119-1120. ISSN 0340-6245 (Print)
0340-6245 (Linking)
40. DE STEFANO, V., FIORINI, A., ROSSI, E., ZA, T., FARINA, G., CHIUSOLO, P., SICA, S., LEONE, G. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost*, 2007, vol. 5, no. 4, s. 708-714. ISSN 1538-7933 (Print)
1538-7836 (Linking)
41. DE STEFANO, V., ROSSI, E., ZA, T., CHIUSOLO, P., LEONE, G. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis: a rebuttal. *Thromb Haemost*, 2008, vol. 99, no. 6, s. 1121. ISSN 0340-6245 (Print)
0340-6245 (Linking)
42. COLAIZZO, D., AMITRANO, L., IANNACCONE, L., VERGURA, P., CAPPUCCI, F., GRANDONE, E., GUARDASCIONE, M. A., MARGAGLIONE, M. Gain-of-function gene mutations and venous thromboembolism: distinct roles in different clinical settings. *J Med Genet*, 2007, vol. 44, no. 6, s. 412-416. ISSN 1468-6244 (Electronic)
0022-2593 (Linking)
43. XU, X., ZHANG, Q., LUO, J., XING, S., LI, Q., KRANTZ, S. B., FU, X., ZHAO, Z. J. JAK2(V617F): Prevalence in a large Chinese hospital population. *Blood*, 2007, vol. 109, no. 1, s. 339-342. ISSN 0006-4971 (Print)
0006-4971 (Linking)
44. LAUW, M. N., BUS, E. W., VAN WULFFTEN PALTHE, A. F., COPPENS, M., HOMBURG, C. H., MIDDELDORP, S., VAN DER SCHOOT, C. E., KOENE, H. R., BIEMOND, B. J. Relevance of the JAK2V617F mutation in patients with deep vein thrombosis of the leg. *Ann Hematol*, 2012, vol. 91, no. 1, s. 103-107. ISSN 1432-0584 (Electronic)
0939-5555 (Linking)
45. AUSTIN, S. K., LAMBERT, J. R. The JAK2 V617F mutation and thrombosis. *Br J Haematol*, 2008, vol. 143, no. 3, s. 307-320. ISSN 1365-2141 (Electronic)
0007-1048 (Linking)

46. GILES, H., SMITH, R. E., MARTIN, J. F. Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*, 1994, vol. 24, no. 1, s. 69-72. ISSN 0014-2972 (Print)
0014-2972 (Linking)
47. KAMATH, S., BLANN, A. D., LIP, G. Y. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J*, 2001, vol. 22, no. 17, s. 1561-1571. ISSN 0195-668X (Print)
0195-668X (Linking)
48. GUTHIKONDA, S., ALVIAR, C. L., VADUGANATHAN, M., ARIKAN, M., TELLEZ, A., DELAO, T., GRANADA, J. F., DONG, J. F., KLEIMAN, N. S., LEV, E. I. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2008, vol. 52, no. 9, s. 743-749. ISSN 1558-3597 (Electronic)
0735-1097 (Linking)
49. BLAHA, M., KOSTAL, M., LANSKA, M., BLAHA, V., FORALOVA, I., FILIP, S., MALY, J. The decrease of mean platelet volume after extracorporeal LDL-cholesterol elimination. *Atherosclerosis*, 2012, vol. accepted to the press, no. ISSN
50. MUSCARI, A., PUDDU, G. M., CENNI, A., SILVESTRI, M. G., GIUZIO, R., ROSATI, M., SANTORO, N., BIANCHI, G., MAGALOTTI, D., ZOLI, M. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thromb Res*, 2009, vol. 123, no. 4, s. 587-591. ISSN 0049-3848 (Print)
0049-3848 (Linking)
51. GULCAN, M., VAROL, E., ETLI, M., AKSOY, F., KAYAN, M. Mean Platelet Volume Is Increased in Patients With Deep Vein Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, vol. no. ISSN 1938-2723 (Electronic)
1076-0296 (Linking)
52. CIL, H., YAVUZ, C., ISLAMOGLU, Y., TEK BAS, E. O., DEMIRTAS, S., ATILGAN, Z. A., GUNDUZ, E., BENLI, E. D., TANRIVERDI, H. Platelet Count and Mean Platelet Volume in Patients With In-Hospital Deep Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, vol. no. ISSN 1938-2723 (Electronic)
1076-0296 (Linking)
53. BRAEKKAN, S. K., MATHIESEN, E. B., NJOLSTAD, I., WILSGAARD, T., STORMER, J., HANSEN, J. B. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromso Study, Tromso, Norway. *J Thromb Haemost*, 2010, vol. 8, no. 1, s. 157-162. ISSN 1538-7836 (Electronic)
1538-7836 (Linking)
54. BIINO, G., PORTAS, L., MURGIA, F., VACCARGIU, S., PARRACCIANI, D., PIRASTU, M., BALDUINI, C. L. A population-based study of an Italian genetic isolate reveals that mean platelet volume is not a risk factor for thrombosis. *Thromb Res*, 2011, vol. no. ISSN 1879-2472 (Electronic)
0049-3848 (Linking)
55. PRANDONI, P., LENSING, A. W., PRINS, M. H., BERNARDI, E., MARCHIORI, A., BAGATELLA, P., FRULLA, M., MOSENA, L., TORMENE, D., PICCIOLI, A., SIMIONI, P., GIROLAMI, A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2002, vol. 137, no. 12, s. 955-960. ISSN 1539-3704 (Electronic)
0003-4819 (Linking)
56. DENTALI, F., GIANNI, M., CROWTHER, M. A., AGENO, W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood*, 2006, vol. 108, no. 4, s. 1129-1134. ISSN 0006-4971 (Print)

0006-4971 (Linking)

57. CRASSARD, I., SORIA, C., TZOURIO, C., WOIMANT, F., DROUET, L., DUCROS, A., BOUSSER, M. G. A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. *Stroke*, 2005, vol. 36, no. 8, s. 1716-1719. ISSN 1524-4628 (Electronic)

0039-2499 (Linking)

58. MARGAGLIONE, M., BRANCACCIO, V., DE LUCIA, D., MARTINELLI, I., CIAMPA, A., GRANDONE, E., DI MINNO, G. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest*, 2000, vol. 118, no. 5, s. 1405-1411. ISSN 0012-3692 (Print)

0012-3692 (Linking)

59. MARTINELLI, I., BATTAGLIOLI, T., RAZZARI, C., MANNUCCI, P. M. Type and location of venous thromboembolism in patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and in those with no thrombophilia. *J Thromb Haemost*, 2007, vol. 5, no. 1, s. 98-101. ISSN 1538-7933 (Print)

1538-7836 (Linking)

60. EROGLU, A., SERTKAYA, D., AKAR, N. The Role of Factor V Leiden in Adult Patients With Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis of Published Studies From Turkey. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, vol. no. ISSN 1938-2723 (Electronic)

1076-0296 (Linking)

61. KOSINSKI, C. M., MULL, M., SCHWARZ, M., KOCH, B., BINIEK, R., SCHLAFER, J., MILKEREIT, E., WILLMES, K., SCHIEFER, J. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke*, 2004, vol. 35, no. 12, s. 2820-2825. ISSN 1524-4628 (Electronic)

0039-2499 (Linking)

62. TANISLAV, C., SIEKMANN, R., SIEWEKE, N., ALLENDORFER, J., PABST, W., KAPS, M., STOLZ, E. Cerebral vein thrombosis: clinical manifestation and diagnosis. *BMC Neurol*, 2011, vol. 11, no. 69. ISSN 1471-2377 (Electronic)

1471-2377 (Linking)

63. KIM, S. Y., SUH, J. H. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis: infusion of alteplase. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997, vol. 18, no. 4, s. 639-645. ISSN 0195-6108 (Print)

0195-6108 (Linking)

64. FREY, J. L., MURO, G. J., MCDUGALL, C. G., DEAN, B. L., JAHNKE, H. K. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke*, 1999, vol. 30, no. 3, s. 489-494. ISSN 0039-2499 (Print)

0039-2499 (Linking)

65. AGNELLI, G., BECATTINI, C. Treatment of DVT: how long is enough and how do you predict recurrence. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, vol. 25, no. 1, s. 37-44. ISSN 0929-5305 (Print)

0929-5305 (Linking)

66. KYRLE, P. A., MINAR, E., BIALONCZYK, C., HIRSCHL, M., WELTERMANN, A., EICHINGER, S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*, 2004, vol. 350, no. 25, s. 2558-2563. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking)

67. PALARETI, G., LEGNANI, C., COSMI, B., GUAZZALOCA, G., PANCANI, C., COCCHERI, S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost*, 2002, vol. 87, no. 1, s. 7-12. ISSN 0340-6245 (Print)

0340-6245 (Linking)

68. PALARETI, G., COSMI, B., LEGNANI, C., TOSETTO, A., BRUSI, C., IORIO, A., PENGO, V., GHIRARDUZZI, A., PATTACINI, C., TESTA, S., LENSING, A. W., TRIPODI, A. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*, 2006, vol. 355, no. 17, s. 1780-1789. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking)
69. DENTALI, F., POLI, D., SCODITTI, U., MINNO, M. N., STEFANO, V. D., SIRAGUSA, S., KOSTAL, M., PALARETI, G., SARTORI, M. T., GRANDONE, E., VEDOVATI, M. C., AGENO, W. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost*, 2012, vol. 10, no. 7, s. 1297-1302. ISSN 1538-7836 (Electronic) 1538-7836 (Linking)
70. MEHRAEIN, S., ORTWEIN, H., BUSCH, M., WEIH, M., EINHAUPL, K., MASUHR, F. Risk of recurrence of cerebral venous and sinus thrombosis during subsequent pregnancy and puerperium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, vol. 74, no. 6, s. 814-816. ISSN 0022-3050 (Print) 0022-3050 (Linking)
71. AARON, S., ALEXANDER, M., MAYA, T., MATHEW, V., GOEL, M., NAIR, S. C., MAMMEN, J., VIKRAM, M. Underlying prothrombotic states in pregnancy associated cerebral venous thrombosis. *Neurol India*, 2010, vol. 58, no. 4, s. 555-559. ISSN 0028-3886 (Print)

20 Přehled publikační činnosti autora

Původní práce

1. KOŠŤÁL, M. jr., DULÍČEK, P., KRAJÍČKOVÁ, D., EHLER, E., VRBACKÝ, F., MALÝ, J. Mozková žilní trombóza a její vztah k ženským pohlavním hormonům. *Gynekolog*, 2009, vol. 18, no. 5, s. 176-180. ISSN 1210-1133.
2. KRAJÍČKOVÁ, D., KOŠŤÁL, M., KRAJINA, A., KLZO, L., DULÍČEK, P., KUBÍKOVÁ, M. Mozková flebotrombóza – analýza série 33 nemocných. *Čes. Slov. Neurol. Neurochir.*, 2010, vol. 73/106, no. 4, s. 402-408. ISSN 1210-7859. **IF 0.246.**
3. DENTALI, F., POLI, D., SCODITTI, U., DI MINNO, M.N., DE STEFANO, V., SIRAGUSA, S., KOŠŤÁL, M., PALARETI, G., SARTORI, M.T., GRANDONE, E., VEDOVATI, M.C., AGENO, W.; for the CEVETIS (Cerebral vein thrombosis international study) investigators. Long term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *Thromb. Haemost.*, 2012, vol. 10, no. 7, s. 1297-1302, ISSN 0340-6245. **IF 4.701.**

Ostatní práce

1. KOŠŤÁL, M., KOŠŤÁLOVÁ, M., BELADA, D., LACO, J. Cutaneous natural killer (NK)/T-cell lymphoma: nasal type with extensive facial destruction. *Int. J. Dermatol.*, 2009, vol. 48, s. 1338-1342. ISSN 0011-9059. IF 1.409. This study is supported by research project MZO 00179906. **IF 1.409**
2. KOŠŤÁL, M., BLÁHA, M., LÁNSKÁ, M., KOŠŤÁLOVÁ, M., BLÁHA, V., ŠTĚPÁNOVÁ, E., MALÝ, J. Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases. *J. Clin. Apher.*, 2012, vol. 27, no. 4, s. 215-220 ISSN 0733-2459. **IF 1.103**.
3. KOŠŤÁL, M., ŽÁK, P., VEJRAŽKOVÁ, E., CERMANOVÁ, M., BĚLOHLÁVKOVÁ, P., ZAVŘELOVÁ, A., VRBACKÝ, F., ROZKOŠ, T., NOVÁ, M. PTLD in 57 years old woman after allogeneic stem cell transplantation for primary myelofibrosis (PMF). *Acta Medica* 2012, vol. 55. no. 3, v tisku

Abstrakta

1. KOŠŤÁL, M. jr., DULÍČEK, P., MALÝ, J., KRAJÍČKOVÁ, D., EHLER, E., KOŠŤÁL, M. Analýza rizikových faktorů trombolýzy nitrolebních splavů a frekvence výskytu JAK-2 kinázy, předběžné sdělení. *Trans. Hemat. dnes*, 2008, vol. 14, suppl. 2, s. 88. ISSN 1213-5763.
2. KUBÍKOVÁ, M., KRAJÍČKOVÁ, D., KOŠŤÁL, M. Záviseí outcome nemocných na rekanalizaci intrakraniální flebotrombózy? *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.*, 2008, vol. 71, suppl. 3, s. S57. ISSN 1210-7859.
3. KOŠŤÁL, M. jr., DULÍČEK, P., MALÝ, J., KRAJÍČKOVÁ, D. Cerebral venous thrombosis risk factors and incidence of JAK2 V617F mutation. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, vol. 7, suppl. 2, abstract PP-WE-524. ISSN 1538-7933. **IF 6.291**.
4. KOŠŤÁL, M. jr., DULÍČEK, P., MALÝ, J., KRAJÍČKOVÁ, D., VRBACKÝ, F. Příčiny mozkových trombóz a četnost výskytu V617F mutace JAK2 kinázy. In *Trombóza a hemostáza 2009. Sborník abstrakt*. Hradec Králové: Olga Čermáková, grafické a reklamní studio, vydavatelství, 2009, s. 34. ISBN 978-80-860703-32-9.
5. KOŠŤÁL, M. jr., DULÍČEK, P., MALÝ, J., KUBÍKOVÁ, M., KRAJÍČKOVÁ, D. Intracranial venous thrombosis risk factors and incidence of JAK2 V617F mutation. *CEVJ – Centr. Eur. Vasc. J.*, 2009, vol. 8, no. 1, s. 44. ISSN 1214-3901.
6. KOŠŤÁL, M. jr., DULÍČEK, P., KRAJÍČKOVÁ, D., MALÝ, J. Trombózy mozkových splavů z pohledu hematologa. *Čes. Slov. Neurol. Neurochir.*, 2010, vol. 73/106, suppl. 2, s. S33-S34. ISSN 1210-7859. **IF 0.246**.
7. KOŠŤÁL, M. jr., DULÍČEK, P., MALÝ, J., KRAJÍČKOVÁ, D., VRBACKÝ, F. Etiologie trombóz mozkových splavů u žen. *Vask. Med.*, 2010, vol. 2, suppl. 3, s. 21. ISSN 1338-0214.
8. DENTALI, F., POLI, D., SCODITTI, U., DI MINO, M.N.D., DE STEFANO, V., SIRAGUSA, S., KOŠŤÁL, M., PALARETI, G., SARTORI, M.T., GRANDONE, E., VEDOVATI, M.C., WITT, D., SILINGARDI, M., FALANGA, A., TESTA, S., BARILLARI, G., BARCO, S., BIANCHI, M., REGOAGLI, E., AGENO, W. Clinical history of patients with cerebral vein thrombosis: results of a large multicenter international cohort study. *J. Thromb. Haemost.*, 2011, vol. 9, suppl. 2, s. 763. ISSN 1538-7933. **IF 5.439**.

Přednášky

1. KOŠŤÁL, M. jr., DULÍČEK, P., MALÝ, J., KRAJÍČKOVÁ, D., EHLER, E., KOŠŤÁL, M. Analýza rizikových faktorů trombózy nitrolebních splavů a frekvence výskytu JAK-2 kinázy, předběžné sdělení. Poster. *XV. Česko-slovenský hematologický a transfuziologický kongres s mezinárodní účastí a IX. Česko-slovenská konference laboratorní hematologie s mezinárodní účastí*, Špindlerův Mlýn, 5. – 9. 9. 2008.
2. KUBÍKOVÁ, M., KRAJÍČKOVÁ, D., KOŠŤÁL, M. Závisí outcome nemocných na rekanalizaci intrakraniální flebotrombózy? *22. Český a slovenský neurologický sjezd*, Olomouc, 27. – 30. 11. 2008.
3. KOŠŤÁL, M. jr., DULÍČEK, P., MALÝ, J., KRAJÍČKOVÁ, D., VRBACKÝ, F. Příčiny mozkových trombóz a četnost výskytu V617F mutace JAK2 kinázy. *XVI. Česko-slovenská konference o hemostáze a trombóze*, Hradec Králové, 21. – 23. 5. 2009.
4. KOŠŤÁL, M. jr., DULÍČEK, P., MALÝ, J., KRAJÍČKOVÁ, D. Cerebral venous thrombosis risk factors and incidence of JAK2 V617F mutation. *XXII. Congress the international society on thrombosis and haemostasis, 55th Annual meeting of the scientific and standardization committee of the ISTH*, Boston, 2009.
5. KOŠŤÁL, M. jr., DULÍČEK, P., MALÝ, J., KUBÍKOVÁ, M., KRAJÍČKOVÁ, D. Intracranial venous thrombosis risk factors and incidence of JAK2 V617F mutation. *XXXIV. Angiological days 2009 with international participation*, Praha, 26. – 28. 2. 2009.
6. BLÁHA, M., KOŠŤÁL, M., LÁNSKÁ, M., KOŠŤÁLOVÁ, M., FILIP, S., MALÝ, J. Úspěšná léčba toxické epidermální nekrolýzy plazmaferézou: 4 případy. *XXV. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí*, Olomouc, 22. – 25. 6. 2011.
7. BLÁHA, M., LÁNSKÁ, M., KOŠŤÁL, M., FÁTOROVÁ, I., MALÝ, J. Pokles středního objemu trombocytů po extrakorporální eliminaci LDL-cholesterolu u pacientů s těžkou familiární hypercholesterolemií. Poster. *XVIII. Česko-slovenská konference o trombóze a hemostáze s mezinárodní účastí*, Hradec Králové, 19. – 21. 5. 2011.
8. KOŠŤÁL, M., DULÍČEK, P., MALÝ, J., VRBACKÝ, F., KRAJÍČKOVÁ, D. Mozkové trombózy – rizikové faktory v souboru 57 pacientů. *XVIII. Česko-slovenská konference o trombóze a hemostáze s mezinárodní účastí*, Hradec Králové, 19. – 21. 5. 2011.
9. KOŠŤÁL, M., DULÍČEK, P., MALÝ, J., KRAJÍČKOVÁ, D., VRBACKÝ, F., BERÁNEK, M. Cerebral venous thrombosis risk factors. Poster. *The 4th International symposium on Women's health issues in thrombosis and haemostasis*, Berlín, Germany, 4. – 6. 2. 2011.
10. BLÁHA, M., KOŠŤÁL, M., LÁNSKÁ, M., KOŠŤÁLOVÁ, M., FILIP, S., MALÝ, J. Plasmapheresis and its uncleared indications: four successfully treated patients with Lyell's syndrome. Poster. *ESFH 2012 Joint Congress*, The Hague, Netherlands, 18. – 20. 4. 2012. **Best Poster Award Certificate.**