

Vrozené poruchy krevního srážení

P. Smejkal

Poruchy krevního srážení

- Stavy, kdy se v důsledku chybění nebo nedostatečné (nadbytečné) funkce některé z látek potřebných pro krevní srážení objevuje sklon ke krvácivým nebo trombotickým příhodám

Rozdělení poruch krevního srážení

Dle dědičnosti:

- Vrozené- porucha tvorby
 - nedostatečná tvorba, dysproteinemie
- Získané- porucha tvorby
 - zvýšený obrat- spotřeba
 - ztráty

Dle projevů:

- Hypokoagulační poruchy – vedou ke krvácivým projevům
- Hyperkoagulační poruchy- projevy TEN

Vrozené krvácivé stavy dělení

- cévní stěna (Ehler-Danlos, Rendu-Osler)
- trombocyto-
 - penie (TAR, Wiskot-Aldrich, Grey platelet sy)
 - patie (Glanzmann-Nageli, Bernard- Soulier)
- plazmatické koagulace
 - hemofilie
 - von Willebrandova choroba
 - defekty ostatních koagulačních faktorů
 - a2-antiplazmin, PAI-1, protein Z ?

Krvácivé projevy

Nález	Prim.hemostáza	Koagulopatie
Petechie	typické	vzácné
Hluboké hematomy	vzácné	typické
Ekchymózy	malé, mnohočetné	velké a solitární
Kloubní	vzácné	typické
Slizniční	spontánně	po traumatu
Pozdní	vzácné	typické
Z ran	perzistentní, profuzní	minimální
Vznik krvác.	ihned	odloženě

Krvácivé projevy - laboratoř

- Počet trombocytů, aPTT, PT, fibrinogen, (TT, ReT)
- doba krvácení, PFA-100, vWF:RCo
- ověření počtu a morfologie trombocytů
- specifické vyšetření jednotlivých faktorů či trombocytárních funkcí

Frekvence hereditárních (AR) defektů koagulačních faktorů - homozygoti

faktor	odhadovaná prevalence v populaci
• Fibrinogen	1 : 1 000 000
• FII	1 : 2 000 000
• FV	1 : 1 000 000
• FVII	1 : 300 000 – 500 000
• FV+VIII	1 : 2 000 000
• FVIII (XR)	50 – 80 : 1 000 000
• FIX (XR)	10 – 15 : 1 000 000
• FX	1 : 1 000 000
• FXI	1 : 1 000 000 (Ashkenazi 8% heterozygoti)
• FXIII	1 : 1 000 000
• MvW (AD)	100 – 1 000 : 1 000 000

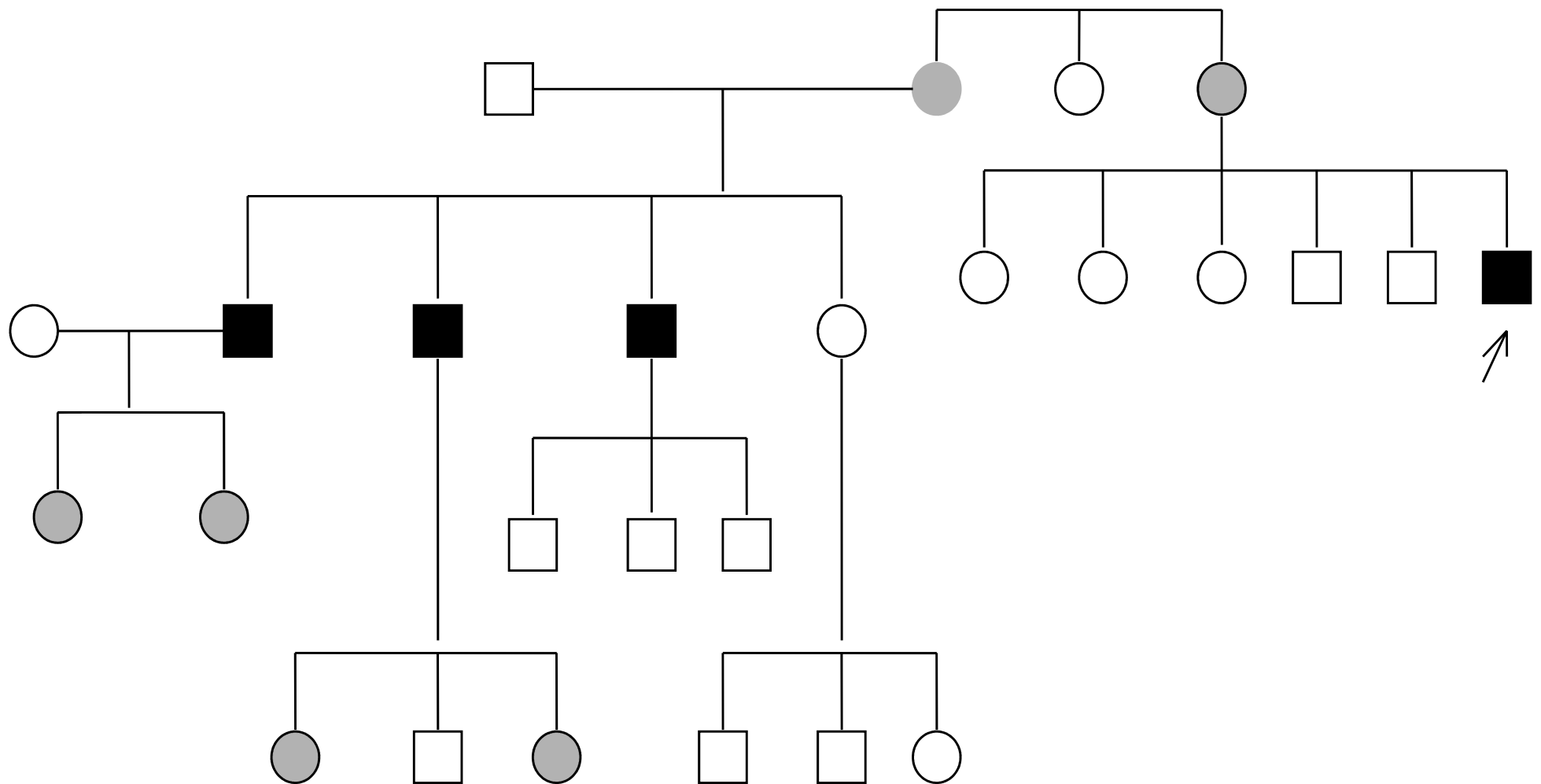
HEMOFÍLIE - výskyt

- Sporadický výskyt v rodině (25 - 30%)
 - po generace přenos pouze ženami, tj. bez klinické manifestace
 - nová mutace
- 100-160/milion mužů
- Hemofilie A (FVIII) 1/5000 – 10000 chlapců
- Hemofilie B (FIX) 1/30000-500000 chlapců

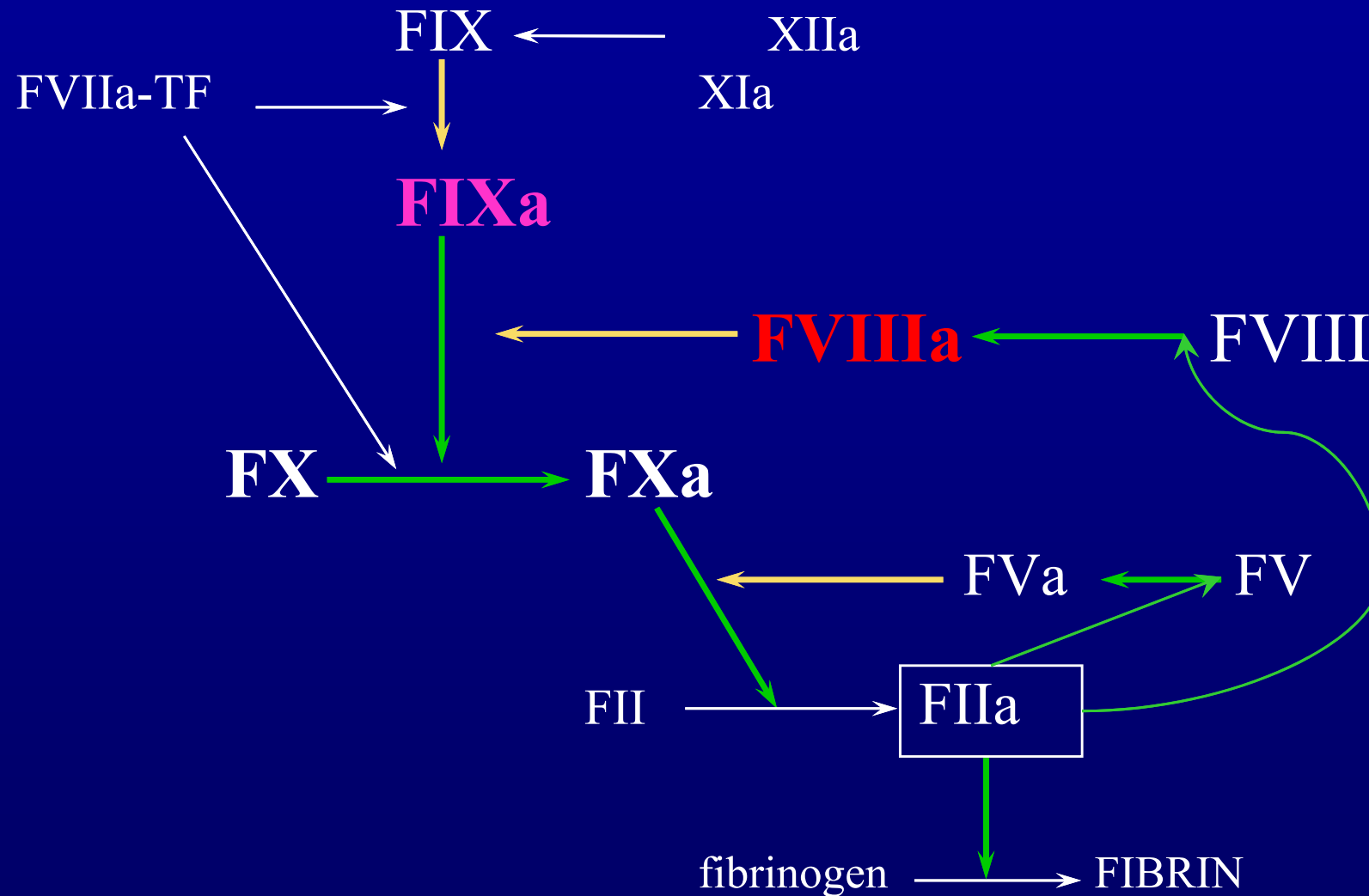
HEMOFÍLIE A/B - dědičnost

- X-recesivně dědičná
- vázaná na pohlavní chromozom X
- onemocní muži, ženy jsou přenašečky
- jistá přenašečka
 - dcera hemofilika
 - matka více než jednoho hemofilika/více než jedné jisté přenašečky
 - matka jednoho hemofilika + pozitivní rodinná anamnéza

Dědičnost hemofílie – X-recesivní (rodokmen)



Působení FVIII a IX v koagulační kaskádě – TENÁZA



Hemofilie A, B - diagnostika

- krvácení:
 - 10% při porodu (ICH)
 - 50% do 1 roku (klouby, svaly)
 - 70% do 1,5 roku
- aPTT (+ inhibitor FVIII)
- těžká < 1% FVIII / FIX
 - časté spont. krvácení (1 x měs.)
- středně těžká 1 - 5% FVIII / FIX
 - spont. krvácení méně často
- lehká 5 - 40% FVIII / FIX
 - krvácení potraumatické

HEMOFÍLIE - diagnostika

	hemofílie	m.v.Willebrand
• aPTT	↑	↑ - N
• PT (Quick)	N	N
• doba krvácení	N	N - ↑ ↑
• stanovení	FVIII	vWF, FVIII

HEMOFÍLIE – prenatální diagnostika

- u těžké hemofilie především
- nutnost UZV ověření délky gravidity
- odběr choriových klků 10. – 12. týden
- amniocentéza 14. – 16. týden
- 40% těžké hemofilie A:
 - inverze v intronu 22

Hemofílie – způsoby léčby koncentráty

Profylaxe

- primární:
 - dle věku:
 - zahájení:
 - < 2 roky
 - před prvním krvácením do kloubů
 - dle prvního krvácení:
 - zahájení:
 - po prvním krvácení do kloubu
 - nezávisle na věku
- sekundární (v ČR od konce 90. let)
- krátkodobá

On demand

Hemofílie - léčba

- **FVIII:C 1 j. / kg \sim 2%** **t₂ = 12 h**
- **FIX:C 1 j. / kg \sim 1%** **t₂ = 18 h**
- **děti snížení:**
 - **recovery o 30 - 50%**
 - **t₂ o 30 - 50%**
 - **rFIX ↓ recovery, stejný t₂**

Hemofílie - profylaxe

- hladina faktoru > 1 - 2%
- A: FVIII 25 – 40 j./kg 3 x týdně
- B: FIX 25 – 40 j./kg 2 x týdně
- 2 - 3 x ↑ vyšší spotřeba (dražší) než léčba on demand
- pokles:
 - život ohrožujících krvácení
 - krvácení do kloubů
 - klinické i radiologické kloubní skóre
- příznivý vliv na riziko vzniku inhibitoru oproti on demand
 - ↑ riziko iFVIII při expozici koncentrátům < 6–12 měsíců

Léčba hemofílie

krvácení (operace)	FVIII (%) FIX (%)	min. hladina první týden (%)	intervaly podání	délka podávání
drobné kloubní a sval. krvácení	30 - 40 25 - 30		12 - 24 h. 24 - 48 h.	1-3 dávky 1-2 dávky
malé operace fraktury	50 - 60 40 - 50	30 - 50 30 - 40	12 h. 12 - 24 h.	6-10 dnů 6-10 dnů
pokročilé svalové krvác.	50 - 80 40 - 60	30 - 50 30 - 40	8 - 12 h. 12 - 24 h.	9 - 14 dnů 9-14 dnů
velké operace krvác. do CNS	70 - 100 60 - 80	50 - 70 40 - 60	4 - 12 h. 6 - 24 h.	14-21 dnů 14-21 dnů

HEMOFÍLIE - výskyt inhibitoru

- alloprotilátky
- protilátky většinou třídy IgG
- 1 BU / ml = inhibice ve směsi na 50%
 - Bethesda jednotka
- PUP (previous untreated patient) s těžkou hemofílií A:
 - medián 12 ED (9 – 36), do 40-50 ED, oj. > 100 ED
 - medián věk věku 2 roky (1,7 – 3,3)

HEMOFÍLIE - chování inhibitoru

Responder	"Low"	"High"
• odpověď na podání FVIII	0/pomalý vzestup titru	vzestup titru
• titr inhibitoru	< 5 B.U./ml	> 5 B.U./ml
• výskyt	cca 20-50%	cca 50-80%

HEMOFÍLIE - stanovení inhibitoru

Metoda	Bethesda	Old Oxford	New Oxford
FVIII	norm.plazma	koncentráty FVIII	
inkubace při 37°C	2 hod.	1 hod.	4 hod.
definice	inhibice		
1 U/ml	0,5 U FVIII	0,75 U FVIII	0,5 U FVIII

Inhibitor – prevalence (počet v určitém okamžiku)

- neselektovaná populace hemofiliků 5 - 7%

**Wight J., Haemophilia 2003*

- těžká hemofílie A 8 – 44%
VB, Francie (1500 těžké HA) 12 – 13%
- lehká a stř. těžká hemofílie A 3 – 13%
- hemofilie B 1,5 – 3%

**Textbook of Hemophilia, Blackwell Publishing 2005*

Inhibitor – incidence u hemofílie A (počet během určitého období)

	koncentrát	n FVIII <2%	inhibitor total (%)	inhibitor > 10 BU / ml	inhibitor > 5 BU / ml
Lusher 03	ReFacto	101	32	12	16
Gruppo 98	Recombinate	72	32	11	13
Lusher 04	Kogenate	64	38	16	23
Lusher 91	Monoclonate	25	24	16	20
Ehrenforth 92	pd inter.pur.	27	52	41	44
Addiego 93	low.pur+KP	89	28	21	24
de Biasi 94	různé	48	22	17	19

HEMOFÍLIE – inhibitor - léčba krvácení

- koncentráty lidského FVIII (< 5 BU/ml)
- koncentráty vepřového FVIII – riziko parvoviru
- koncentráty aktivovaných faktorů protrombinového komplexu FEIBA 100 j/kg á 12h
- koncentrát rFVIIa NovoSeven
 - 90-120 µg/kg á 2-3 h. do zástavy krvácení
- DDAVP
- plazmaferéza (s imunoadsorpcí imunoglobulinů)
- koncentráty protrombin. komplexu

Imunotoleranční léčba (ITI - immune tolerance induction)

- **Bonnský protokol**

- 200 j / kg / den + Feiba 200 j / kg / den
- úspěšnost 85%

- **Malmö**

- IAPF iFVIII < 10 BU + FVIII > 30% 10–14 D + CFS
12-15 mg/kg D 1-2, 2-3 mg/kg D 3-10 + IgG 2,5-5
g/kg D1 + 0,4 g/kg D4+5
- úspěšnost 47%

- **low dose (< 50 j / kg / D)**

- u LR
- úspěšnost 67%

Možnosti ortopedické léčby

- synoviortéza
- synovektomie
 - artroskopická (kolena, kotníky)
 - otevřená (i lokty)
- totální protéza - záchrana funkce kloubu
 - kolena, kyčle
- artrodéza – znehybnění
 - odstranění bolesti
 - při infekci TP kolene

Defekty ostatních koagulačních faktorů

- dědičnost AR
- vzácné - těžké defekty 1 / 1 000 000
(homozygoti, dvojití heterozygoti)
- **dysfibrinogenemie** (AD, krvácení i TEN)
- snížení: - **fibrinogen, F II, V, VII, X, XI, XII**
FXIII, protein Z, α 2AP, PAI, PK,
HMW kininogen
- zvýšení: - **tPA**

Prokoagulační faktory u novorozence

Stabilní hladina:

- fibrinogen > 1,5 g / l
- FVIII > 50%
- FV, FXIII > 30 – 40%

Snížení u novorozenců:

- FII, FVII > 25% Ø40-60%
- FIX, FX, FXI, FXII > 10-15% Ø30-50%
 - 1/2 roku - 18 let > 50% (80-85% hladiny v dospělosti)
 - v dospělosti > 55 -70%

Zvýšení u novorozenců:

- vWF - normalizace po 3 měsících

Koagulogram u novorozenice

- **PT d1**
< 1,6 INR
- **d90**
< 1,26 INR
- **d180**
< 1,2 INR
- **aPTT**
< 1,6 R
- **d90**
< 1,5 R
- **d180**
< 1,28 R

Inhibitory koagulace u novorozence

Snížení:

- **AT III > 40% (Ø60%)** normalizace 4. – 6- měsíc
 > 15% (Ø40%) 30. – 36. týden
- **PC > 15% (Ø35%)**
 > 30% 3. měsíc > 40% 6. měsíc – 5 let
 > 45% 5 – 10 let > 55% 11 – 10 let
- **PS > 15% (Ø35%)** > 55% po 3. měsíci
- **HCII > 10% (Ø45%)** > 50% po 6. měsíci

Zvýšení:

- **α2MG > 100%** normalizace ve 20 letech

Vliv gravidity:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF, FIX, FXII, PAI

↓ PS

Vliv HAK:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF, FIX, FXII, FII, X, XI

↓ PS, AT III

Vliv zánětu:

↑ Fbg, FV, FVII, FVIII, vWF

↑ α 1AT, PAI, tPA, α 2MG, Plg

Vliv fyz. i psych. stresu:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF

↑ tPA

↓ α 2AP, Plg

Hypofibrinogenemie (afibrinogenemie)

- **AR**

- < 1g/l prodlužuje aPTT, PT, TČ
- funkční aktivita stejná jako antigen
- koncentrát (MP, kryoprotein)
- hemostatická hladina 0,5 - 0,6 g / l
- při krvácení dosáhnout >1,0 g / l
- profylaxe v těhotenství

Dysfibrinogenemie

- **Diagnostika:**

- ↑ TT i reptilázový čas, ale i normální i ↓
- **Antigen > funkční aktivita (Clauss)**

- Fenotyp (většinou AD):

- **Asymptomatické** 55% (A α Arg 16 His)
- **Krvácení** 25% (A α Gly 17 Val)
- **Trombóza** 20% (Arg 554 cys)
 - Screening trombofilie

- Popsáno 330 mutací

- **Terapie:**

- Krvácení: jako u afibrinogenemie
- Trombózy: LMWH, kumariny
- Potraty
 - LMWH
 - substituce

Renální amyloidóza:

- mutace v řetězci A α
- kuagulační fu v normě
- terapie
 - transplantace jater

Defekty koagulačních faktorů

- **FII** - těžký defekt nepopsán(4-10%)
 - 20 - 40%
 - ↑ aPTT, PT
 - koncentrát protrombin. komplexu, MP
- **FVII** - ↑ PT
 - 10 - 25%
 - koncentrát FVII, rFVIIa, prothr. komplexu, MP
- **FX** - ↑ PT, aPTT
 - 20%
 - získaný u amyloidozy
 - koncentrát protrombin. komplexu, MP

Defekty koagulačních faktorů

- **FV** – až 1/4 kvalitativní defeket
 - ↑ aPTT, PT
 - 25%
 - MP, trombokoncentrát
- **FXI** – ↑ aPTT
 - 20 – 30% (50%)
 - vyšetření z čerstvě odebrané plazmy
 - TAFI ⇒ krvácení v místě fibrinolýzy
 - závažnost krvácivých projevů neodpovídá tíži defektu
 - koncentrát trombogenní, MP

Defekt FXIII

- koagulogram v normě
- ↑ rozpustnost koagula v močovině
- krvácení z pupečníku, špatné hojení ran, potraty
- 1-3% (30-50%)
- koncentrát FXIII, MP
 - profylaxe á 4 - 5 týdnů (ICH)
 - á 3 týdny v graviditě při opak. abortech

Kombinované defekty

typ

- I FV+VIII (ERGIC-53)
- II FVIII+IX
- III FII+VII+IX+X, PC, PS, porucha:
- karboxylace - reduktázy vit. K
- IV FVII+VIII
- V FVIII+IX+XI
- VI FIX+XI

Defekt FV + FVIII

- AR
- **Defekt proteinu ERGIC-53**
 - **Intracelulární transport**
 - **Normální syntéza FV a FVIII**
 - **Porucha uvolnění do cirkulace**
- Hladina většinou 4 – 20%
 - Méně závažné krvácivé projevy
 - **Není popsán ICH perinatálně**
- Terapie
 - ČZP
 - Koncentráty FVIII

Defekty koagulačních faktorů

- **α 2AP**

- AR
- ↓ euglobulinová lýza, ↑ TT
- intramedulární hematomy
- krvácení s věkem
- TA 40 mg/kg/den
- MP – neefektivní u homozygotů

- **PAI-1**

- AR
- ↓ euglobulinová lýza, ↑ TT
- reak. akutní fáze - sek. u amyloidozy

Defekty koagulačních faktorů

- **FXII** – ↑ aPTT
 - není indikace MP
 - suspektní trombofilní stav
- **prekalikren, HMW kininogen** - ↑ aPTT
- - není indikace MP
- **PZ** – ZK v normě, u části patologie Rumpel-Leede
 - úloha při vazbě IIa na fosfolipidy
 - kofaktor při inaktivaci FXa ZPI
 - klinická významnost ne zcela jasná