

Vrozené trombofilní stavy

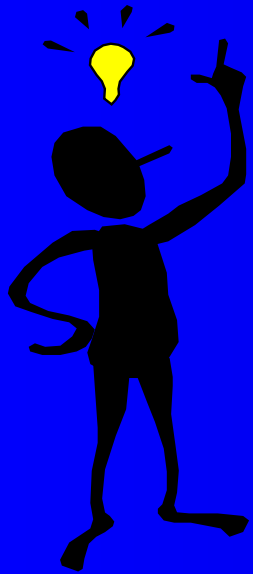
P. Smejkal

Trombofílie

- je vrožený nebo získaný defekt hemostázy, který je s největší pravděpodobností příčinou zvýšeného sklonu k trombóze
- tj. jedná se o sklon k vzniku trombózy
- je multifaktoriální geneze

Trombóza je hemostáza na nesprávném místě

Mcfarlane 1977



Příčiny trombózy:

- porucha
 - **toku** krve
 - cévní **stěny**
 - **složení** krve – zánět

Virchow 1856

Hyperkoagulační markery

- D-dimery (DD)
- fibrinové monomery (FM)
- fibrinopeptid (FPA)
- trombin-antitrombinové komplexy (TAT)
- fragment protrombinu F1+2
- markery poškození endotelu (trombomodulin, TFPI, vWF, adhezivní proteiny, solubilní TF)
- markery aktivace trombocytů (P-selectin, DF4, β TG)

Degradační produkty fibrinu

- specifické - D-dimery
- nízká specifita, vysoká senzitivita
 - po operaci, úraze, v těhotenství
 - po větší námaze, menstruace
- semikvantitativně - význam pouze negat.
- kvantitativně - nutné sledovat dynamiku

Trombofílie

- trombóza v mladším věku
 - žilní před 45. rokem věku (včetně novorozence)
 - arteriální před 35. rokem
- opakované trombózy
- atypická lokalizace trombóz
- pozitivní rodinná anamnéza
- opakované ztráty plodu

Vrozené trombofilní defekty

- jsou většinou autozomálně dominantní
- jsou častější než krvácivé defekty
- dělíme na
 - prokazatelně rizikové
 - možné

Trombofílie

Poruchy koagulačních faktorů

- dysproteinemie

- faktor V Leiden
- protrombin 20210A
- dysfibrinogenemie

- zvýšená hladina

- faktor VIII
- faktor IX
- faktor XI
- fibrinogenu
- faktor VIIa

* >150% proti <150%

Trombofílie

Poruchy přirozených inhibitorů

- AT III
- PC, PS

Trombofílie – jiná etiologie

- hyperhomocysteinémie
- Lpa

Hemostatické rizikové faktory a arteriální trombóza

Nezvyšují statisticky významně riziko odvozené na základě klasických rizikových faktorů ICHS:

- **kouření**
- **hypertenze**
- **hypercholesterolemie**
- **obezita**
- **diabetes mellitus**
- **(pozitivní rodinná anamnéza)**

Hemostatické rizikové faktory a arteriální trombóza

** Feinbloom D., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005*

Prokázaný vliv všeobecně:

- hyperfibrinogenemie
- elevace CRP
- LAC, ACLA IgG
- hyperhomocysteinemie

V kombinaci (RF ICHS, < 55 let, ženy):

- faktor V Leiden
- PT 20210A

Rizikové faktory DVT - potvrzené

- vrozené:

- faktor V Leiden
- protrombin 20210A
- ↓ antitrombin III
- ↓ protein C
- ↓ protein S
- dysfibrinogenémie

- smíšené:

- faktor VIII >150%
- ↑ fibrinogen
- ↑ homocystein

Nejčastější vrozené příčiny žilní trombózy

	Prevalence (%)		Rel. riziko TEN
	TEN	Norm. populace	
protrombotický faktor			
FV Leiden heterozygot	20	4	6,0
FII20210A	6,2	2,3	3,0
PS def.	2,2	0,2	2-10
PC def.	2,1	0,3	5-10
ATIII def.	1,1	0,2	25-50
dysfibrinogénémie	0,8	?	?
elevace FVIII*	20	11	2,0
Hyperfibrinogénémie*	15	8	2,0
Hyperhomocysteinémie+	10	4,8	2,2

* *současně reaktant akutní fáze* + *dietní vlivy*

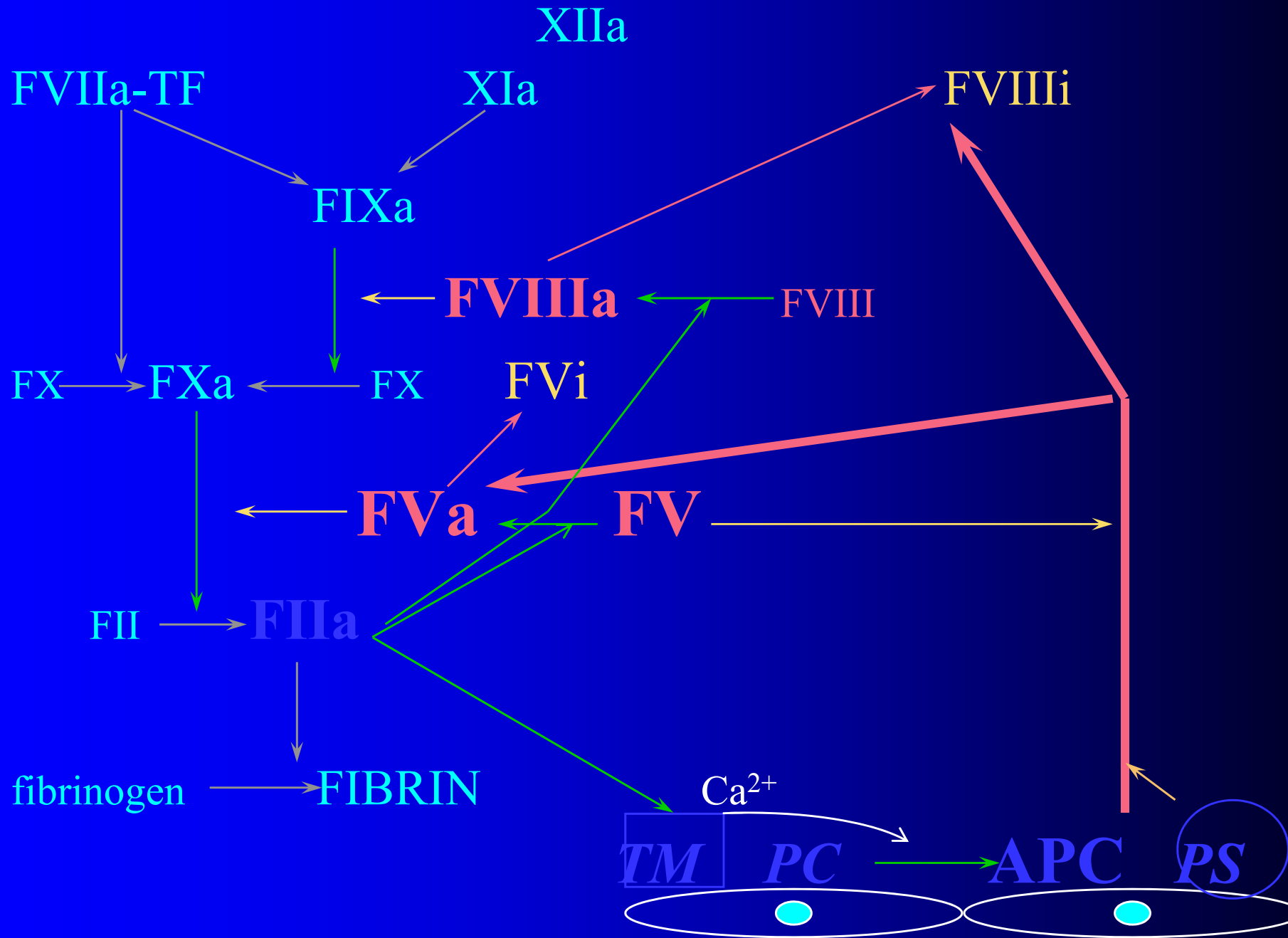
Získané příčiny žilní trombózy

- operace a trauma
- imobilizace
- věk
- nádory, myeloproliferace
- gravidita, šestinedělí, HAK, HRT, hyperstimul. sy
- získaná aPCR
- ACLA + LAC
- elevace FVIII a fibrinogenu, dysfibrinogenémie

Další uvažované vrozené příčiny žilní trombózy

- **elevace FIX, XI**
- **polymorfismy**
 - **FV (Cambridge, Hongkong, HR2 haplotyp)**
 - **FXIII Val34Leu**
 - **PAI-1 4G/5G**
 - **ACE (I/D inserce/delece)**
 - **destičkových GP**
 - **fibrinogenu**
 - **EPCR**
 - **FVII**
 - **TAFI**
 - **PT A1991G**
 - **trombomodulinu**
 - **trombospondinu**
 - **tPA**
 - **TFPI**
- **defekt:**
 - **heparin kofaktoru II**
 - **FXII**

System proteinu C



Faktor Va

- kofaktor protrombinázy při vzniku FIIa
- kofaktor aPC při degradaci FVIIIa
- štěpen aPC v místě:
 - Arg 506
 - Arg 306
 - Arg 679

Faktor V – mutace (chromozóm č. 1)

- **Leiden** Arg506Gln
- Cambridge Arg 306 Thr
- Hong Kong
 - 1 Arg 485 Lys
 - 2 Arg 306 Gly
- HR2 haplotyp His 199 Arg

Faktor V Leiden (G1691A » Arg506Gln)

Četnost v kavkazské populaci:

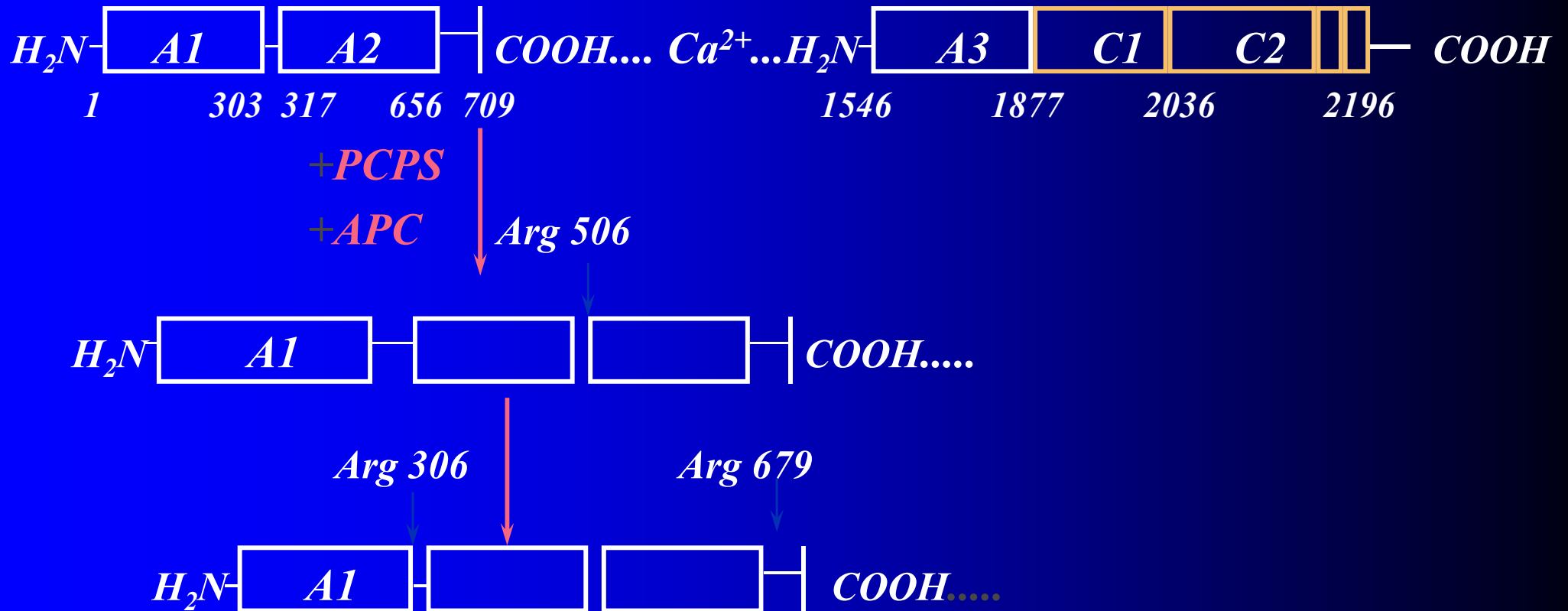
- kavkazská populace 5%
 - TEN bez selekce 20%
 - TEN selekce 40%
- (klinická trombofilie)

Seligsohn U., N Engl J Med, 2001

Faktor V Leiden (fenotyp. APC-R)

- jedná se o „balanční“ polymorfismus s výhodami pro heterozygoty s touto mutací
- prokázaně signifikantně nižší krevní ztráty po porodu (Lindqvist PG TH 1998)
- vznik před 21 000 - 34 000 lety, výskyt odpovídá geografické distribuci
- průměrný věk první manifestace - heterozygot 44 let, homozygot 31 let (Rosendaal FR Blood 1995)

Inaktivace F V



Faktor V Leiden

- je sdružen s vyšším rizikem primární VT
- riziko se zvyšuje s věkem (hl. u mužů >60)
- není rizikový faktor pro: IM, ischemickou mozkovou příhodu?
- zdá se, že EP nemá stejná rizika jako DVT - mechanismus je nejasný
- riziko retrombózy je signif. vyšší – RR 2,4; kumul. incidence - 40% (oproti 18% bez mutace) po 8 letech (Simioni P NEJM 1997)

Faktor V Leiden (heterozygoti)

Zvýšení rizika TEN:

● homozygoti	2-7x 40-80x	*4-8x *50-100x
● v graviditě	4,5-16x 41x (homozygoti)	
● + HAK III.generace	35x	(samotná HAK 4x)
● + HRT	15x	(samotná HRT 2-4x)

De Stefano V., Haematologica, 2002

**Ender G, Clinica Chimica Acta, 2003*

Faktor V Leiden (heterozygoti)

Zvýšení rizika:

- abort po 28. týdnu nebo dva a více časných ztrát plodu:
2-7x
(1,3x před 28. týdnem)
- retardace růstu plodu 1-7x
- abrupce placenty 5-12x
- preeklampsie nejistý význam

Mutace protrombinu 20210A (20210 G →A)

- rizikový faktor trombózy
- bodová mutace v netranslatované části genu
- často vyšší hladina protrombinu v plazmě
- zřejmě nejstarší z geneticky podmíněných trombofilních stavů

Mutace protrombinu 20210A

- **výskyt** 2,3% v kontrolní skupině; 6,3% ve skupině s TEN; 7-18 % ve skupině s pozit. RA
- **riziko VT zvyšuje v průměru 3x**
- **riziko 1. trombózy 2x, ale retrombózy 5,9x**
- **není rizikovým faktorem pro předčasné onemocnění koronárních tepen**

Protrombin - G20210A (heterozygoti)

Zvýšení rizika TEN:

	2-4x	*3x
● homozygoti:		
1/3 bez TEN	1/3 spont. TEN	1/3 sek. TEN
heterozygoti s FVL	*50-80x	
● v graviditě	3x	**10x
heterozygoti s FVL	**107x	
● + HAK III.generace	3-16x (samotná HAK 4x)	
žilní trombóza CNS	150x	

*De Stefano V., Haematologica, 2002 *Ender G, Clin Chim Acta, 2003 **Seligsohn U., N Engl J Med, 2001*

Protrombin - G20210A (heterozygoti)

Zvýšení rizika:

- abort po 28. týdnu 1-3x
- retard. růstu plodu 1-7x
- abrupce placenty 9x
- preeklampsie nejistý význam

Defekt AT

- Vrozený defekt

- poprvé popsán v roce 1965
- prevalence v populaci je udávána mezi 0.05 - 0.2 na 1,000 obyvatel
- dědičnost je autozomálně dominantní
- primárně je sdružen s žilními trombózami
- pacienti jsou heterozygoti
- s aktivitou AT 40% až 50%
- riziko TEN vyšší 25-50x

Defekt AT

- Klasifikace vrozených defektů
 - Typ I snížení aktivity i antigenu AT
 - Typ II přítomnost variant AT (funkční)
 - porucha v reakčním místě
 - porucha v místě vazby heparinu
- Klinická manifestace závisí především na typu defektu

Nedostatek AT

- hladina AT se snižuje v průběhu a po jakékoliv větší akutní příhodě (sdružené s alterací hemostázy), proto není vhodné ihned mluvit o vrozeném defektu AT
- proto je nutné potvrzení podezření na vrozený defekt AT potvrdit v určitém časovém intervalu po příhodě (až do 6ti měsíců)
- je dostupná substituce koncentráty AT III
 - 1 j/ kg = vzestup o 1,5%
 - poločas 1,5-2 dny, ale při konzumpci cca 6 hod

AT - získané nedostatky

- Snížená tvorba
 - jaterní onemocnění
 - nedonošený novorozenec
- zvýšená spotřeba
 - DIC a příbuzné syndromy
 - pooperační období
 - rozsáhlé DVT/EP
- zvýšené ztráty
 - nefrotický syndrom, enteropatie
 - popáleniny, polytrauma

Antitrombin vyšetření

- Funkční - inhibiční aktivita
 - na inaktivaci trombinu
 - na inaktivaci faktoru Xa
 - nejužívanější: chromogenní substrát
- Immunologické stanovení
 - EID
- Stanovení AT je nutno opakovat mimo akutní příhodu

Kdy vyšetřovat AT

- u trombofílie
- vrozené defekty před/ v průběhu těhotenství, chirurgických zákroků, poranění
- u kriticky nemocných (sepsy, trauma, DIC)
- nedostatečná odpověď na heparin
- stavy se známým získaným nedostatkem
 - jaterní postižení, nefrotický syndrom
 - DIC

Defekt proteinu C

- autosomálně dominantní defekt
- závislý na K vitamínu
- klasifikace vrozených defektů
 - Typ I snížení aktivity i antigenu PC
 - Typ II funkční defekt PC
- riziko ten vyšší cca 10x

Defekt proteinu C

- purpura fulminans u novorozenců
- kumarinové nekrozy (podkoží s obsahem tuku)
 - kumariny: - snížení PC za FVII za 24 h
 - snížení PS, FII, FIX, FX za 48 h
- dostupný koncentrát aPC:
 - purpura fulminans
 - sepse – meningokoková
- získaný defekt:
 - hepatopatie
 - kumariny

Defekt proteinu S

- autosomálně dominantní defekt
- závislý na K vitamínu
- riziko ten vyšší cca 2-10x
- purpura fulminans u novorozenců
- výrazný získaný defekt:
 - gravidita
 - antikoncepce
 - hepatopatie
 - kumariny

Defekt proteinu S

- klasifikace vrozených defektů
 - **Typ I** kvantitativní defekt - snížení:
 - aktivity
 - antigenu
 - volného PS
 - celkového PS
 - **Typ II** funkční defekt PS
 - snížení aktivity
 - normální volný i celkový PS:Ag
 - **Typ III** snížený pouze volný PS
 - spíše varianta typu I

aPCR versus ProC Global

aPCR:

- odpověď na aPC
- ovlivněno:
 - FVL
 - PS
 - LA
 - FVIII
 - kumariny i heparin
 - HAK, gravidita

ProC Global:

- protac aktivuje endogenní PC
- ovlivněno:
 - FVL
 - PS
 - LA
 - FVIII
 - kumariny i heparin
 - HAK, gravidita
 - + i PC

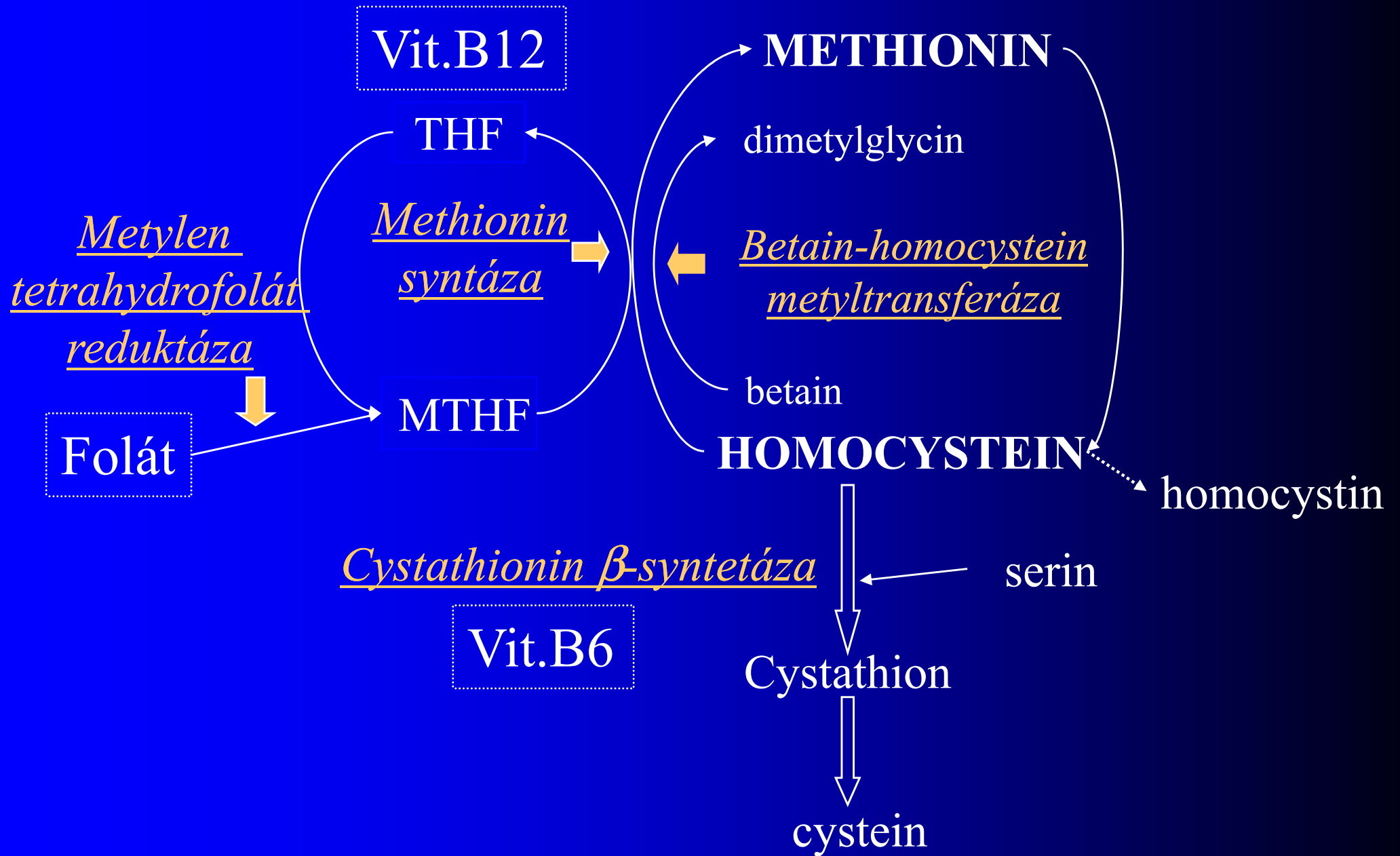
Smíšené rizikové faktory

- předpokládá se kombinace vrozené dispozice a vlivu prostředí
- ↑ FVIII
- ↑ homocysteinu
- ↑ fibrinogenu
- HAK a gravidita

Faktor VIII - hladina > 150%

- nezávislý rizikový faktor trombózy i retrombózy
 - RR VT 3 x vyšší (FVIII > 150% x <150%)
 - 6 x vyšší (FVIII > 150% x <100%)
 - riziko stoupá o 10% s vzestupem FVIII o 10%
- hladina není závislá na reakci akutní fáze
 - prokázáno minimální kolísání hladiny FVIII a rodinná závislost
- genetický defekt nenalezen

Metabolismus homocysteinu



Homocystein a trombóza

- zvyšuje riziko aterosklerózy
- zvýšená hladina Hc je susp. nezávislý rizikový faktor koronární (u 21,7% pacientů), cerebrovaskulární choroby (u 21,7%) a periferní cévní choroby (32,8%) *Palereti et al 1996
- rizikový faktor potratů v časně fázi gravidit?
- poměrně snadná a levná terapie:
 - Foláty 0,5-5 mg
 - B12 0,4 mg
 - B6 3-15 mg

Lehká hyperhomocysteinémie

- 15-30 $\mu\text{mol/l}$
 - minimálně 5% populace
 - 10-20% TEN zvýšení rizika TEN asi 2-3 x
 - problém norma adjustovaná na věk, pohlaví
 - deficit folátů 5-15% populace
- polymorfismus C677T v genu pro MTHFR
 - TT: 10-15% - T/C: 40-45% - C/C: 50-55%
 - TT: 1/4-1/3 má lehkou hyperhomocysteinémii
 - nemá význam při screeningu u TEN, pouze hladina

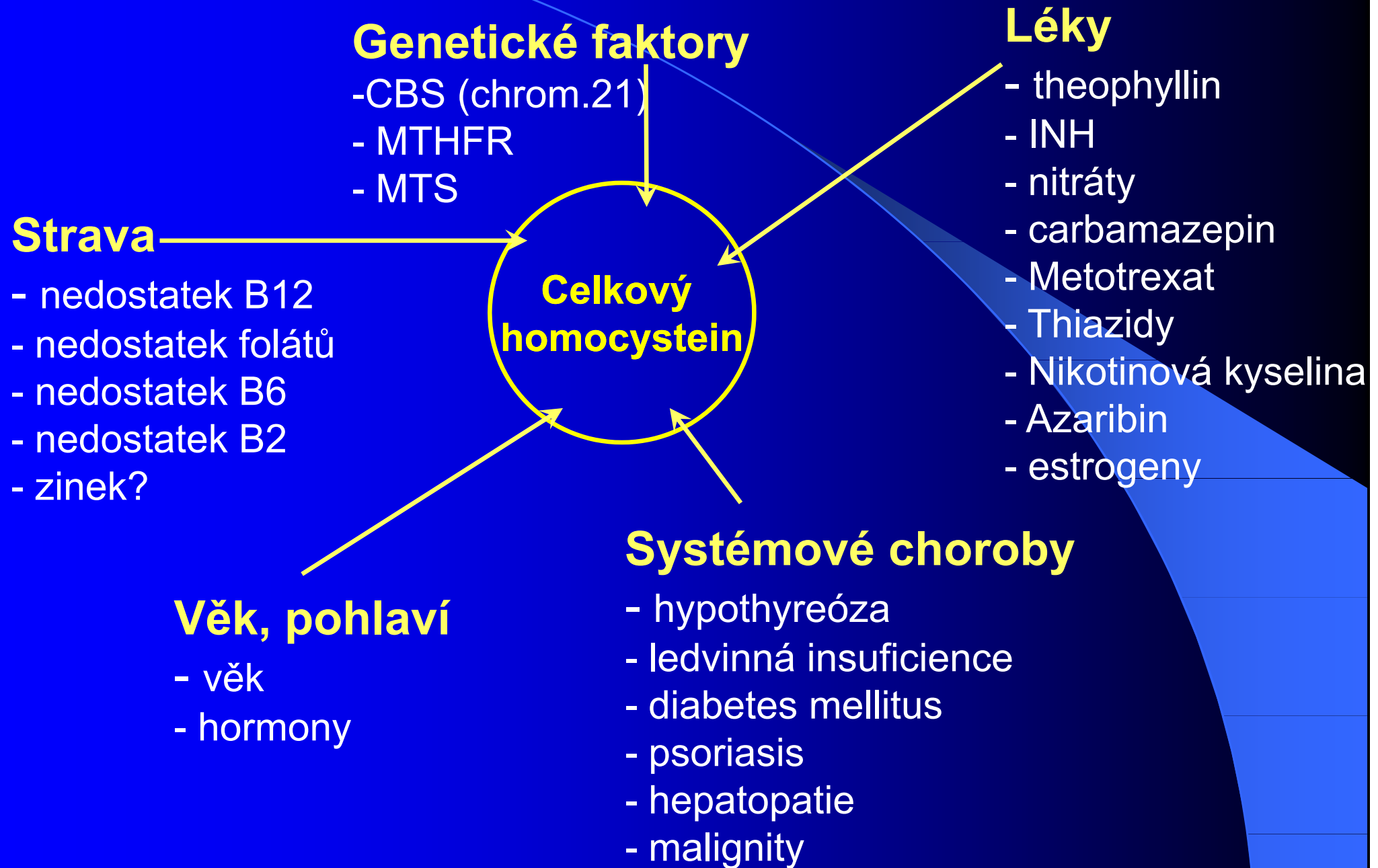
Těžká hyperhomocysteinémie Homocystinurie

- homozygotní defekt cystathionin β -syntetázy
 - v 90-95%
- klinické projevy
 - homocystinurie
 - mentální retardace
 - abnormity kostry
 - předčasná ateroskleróza

Homocystein

- hladina musí být vyšetřována nalačno
 - event. po zátěži methioninem 0,1 g/kg (pozitivní pozátěžová hyperhomocysteinémie u dalších 30-50%)
- vzorky musí být včas zpracovány (do 2 h., pokud jsou skladovány na ledu) nebo odběr do okyseleného citrátu
- genetické vyšetření - sporná indikace

Faktory podporující hyperhomocysteinemii



Fibrinogen

Fibrinogen > 5 g/l » pro TEN OR téměř 4

Topol E.J., Circulation, 2001

Zvýšení hladiny fibrinogenu $\leq 10\%$:

- Bcl-1 alela
- G455A
- G488A

Kottke-Marchant K., Arch of Path and Lab Med, 2001

Endler G., Clin Chim Acta, 2003

Zvýšení stability fibrinogenu:

- Thr312Ala

Thr/Thr + Alela FXIII 34Leu protektivní pro EP

Carter A.M., Blood, 2000

Lipoprotein a (Lpa)

- lipoprotein o nízké molekulové hmotnosti
- na endotelu soutěží o vazebné místo s plazminogenem
- susp. rizikový faktor tepenné i žilní trombozy
 - především při zvýšení LDL cholesterolu

Sticky platelet syndrome (syndrom lepivých destiček)

Mammen, Bick

- dědičnost autosomálně dominantní
- neidentifikován defekt
- hyperreaktivní trombocyty
- až u 14% TEN
- zvyšuje riziko i tepenné trombózy – až u 12-33%
- průkaz:
 - agregace po epinefrinu 11 - 1,1 - 0,55 mmol/ml
 - agregace ADP 2,34 - 1,17 - 0,58 mmol/ml
- vyšetřovat u trombofilie s negat. labor. nálezem
- léčba: ASA

Screening hereditární trombofilie

Časté:

- FVL (aPCR, Pro C global)
- PT G20210A

Vzácnější:

- AT III (127 mutací)
- protein C (111 mutací), protein S (131 mutací)
- dysfibrinogenémie (20 mutací)

Možné hereditární stavy:

- elevace FBG, FVIII, IX, XI, Lp(a) (kauzální mutace neznámé)
- hladina homocyst. (MTHFR C677T, mutace cyst.βsynt.)

Získané:

- ACLA, lupus antikoagulans