

Vrozené trombofilní stavy

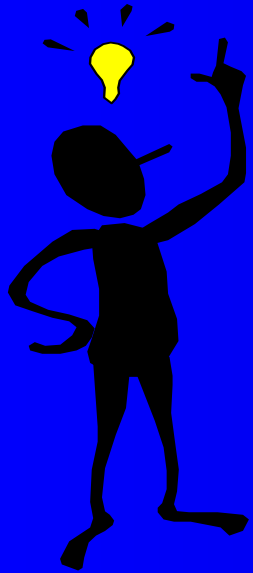
The background is a dark blue gradient that transitions to a lighter blue at the bottom. A thin, light blue curved line starts from the left edge and curves downwards towards the bottom right corner.

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

Incidence trombotických příhod

● DVT	159/100000	398000/rok
● PE	139	347000
● fat.PE	94	235000
● AMI	600	1500000
● fat.AMI	300	750000
● CVT	600	1500000
● fat.CVT	396	990000

Incidence trombózy a karcinomu

	/100.000	/rok
● záv. trombóza	1498	3,742.000
● fat. trombóza	790	1,990.000
● ca	544	1,359.150
● úmrtí na ca	222	554.740

Vrozené trombofilní defekty

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

Trombofílie

Poruchy koagulačních faktorů

- dysproteinémie

- faktor V Leiden
- protrombin 20210A
- dysfibrinogenémie

- zvýšená hladina

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

* >150% proti <150%

Trombofílie

Poruchy přirozených inhibitorů

- AT III
- PC, PS
- TFPI
- EPCR
- PAI-1

Trombofílie – jiná etiologie

- hyperhomocysteinémie
- Lpa

Hemostatické rizikové faktory a arteriální trombóza

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

Prokázaný vliv všeobecně:

- hyperfibrinogenemie - odds ratio OR = 1,8
- elevace CRP OR = 1,49 **Gordon D.O.:BJH, 2006*
- LAC, ACLA IgG
- hyperhomocysteinemie

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

- faktor V Leiden
- PT 20210A

Hemostatické rizikové faktory a arteriální trombóza

Nejednoznačné:

- poruchy funkce krevních destiček
 - rezistence na antiagregační léčbu
 - polymorfismy GP (GPIa C 807 T: AIM?)
- zvýšená hladina faktoru VIIa, VIII, fibrinogenu a jejich polymorfismy
- zvýšená hladina PAI-1
- polymorfismus FXIII Val 34 Leu
 - ochranný vliv

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)**

Genetická rizika CMP

*review * Morgan L., Curr Opin Lipidol, 2005*

potvrzené:

- faktor V Leiden
- MTHFR C677T
- ACE I/D

nepotvrzené:

- PLA 2
- stromelysin
- IL-6
- angiotensin
- jaterní lipáza
- paraoxonasa

* neanalyzoval PT 20210A

Genetická rizika CMP – interakce se získanými faktory

odds ratio

FV Leiden	1,8	+ HAK	11,2
MTHFR C677T	1,5	+ HAK	5,4

153 žen < 50 let * Slooter A.J., J Thromb Haemost 2005

FV Leiden	NS		
kouření + ženy	2,6	+ FV Leiden	8,8
PT 20210A + ženy	NS		
PT 20210A + muži	6,1		

468 pacientů < 60 let * Lalouschek W., Stroke, 2005

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

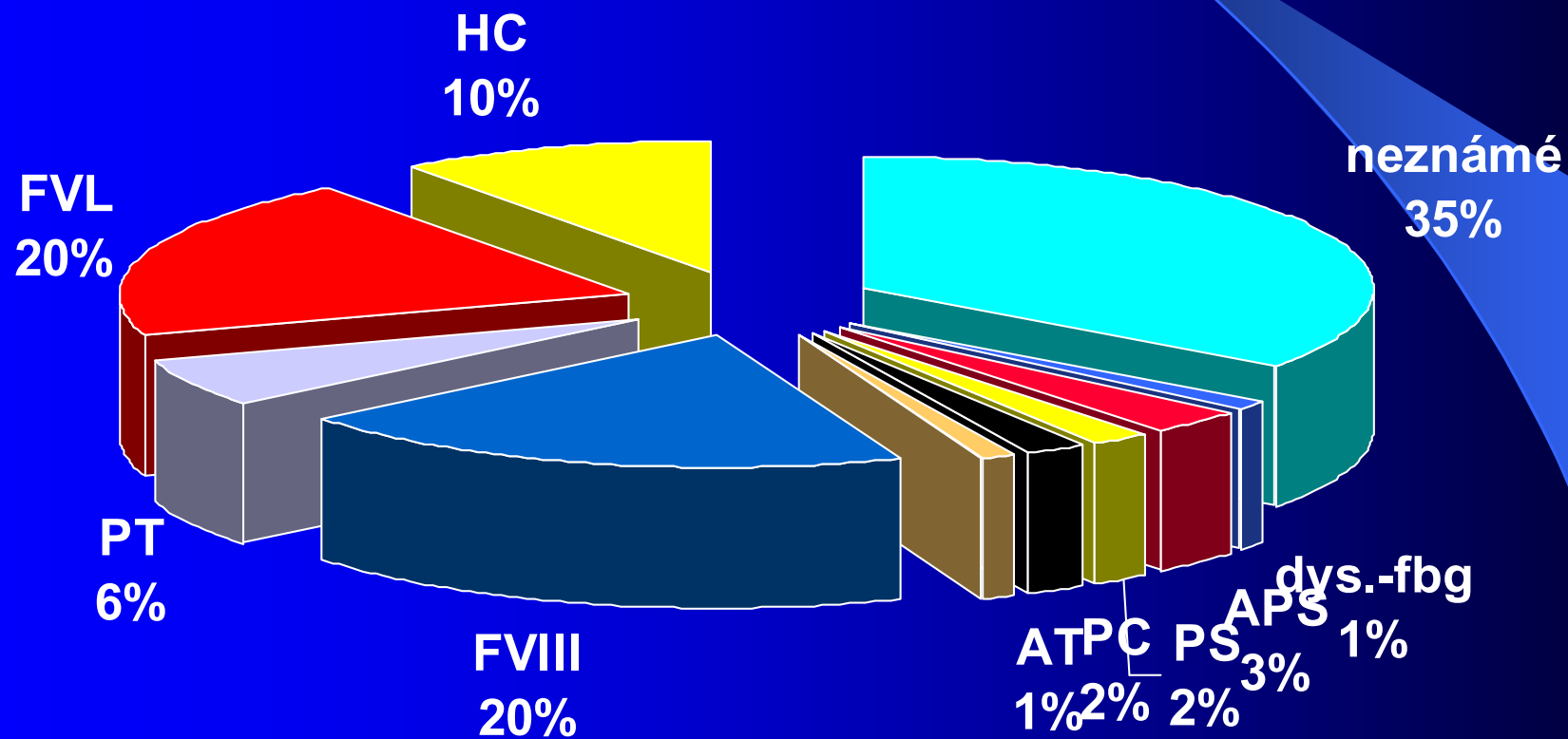
protrombotický faktor	Prevalence (%)		Rel. riziko TEN
	TEN	Norm. populace	
FV Leiden heterozygot	20	4	6,0
FII20210A	6,2	2,3	3,0
PS def.	2,2	0,2	2-10
PC def.	2,1	0,3	5-10
ATIII def.	1,1	0,2	25-50
dysfibrinogenémie	0,8	?	?
elevace FVIII*	20	11	2,0
Hyperfibrinogenemie*	15	8	2,0
Hyperhomocysteinemie+	10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

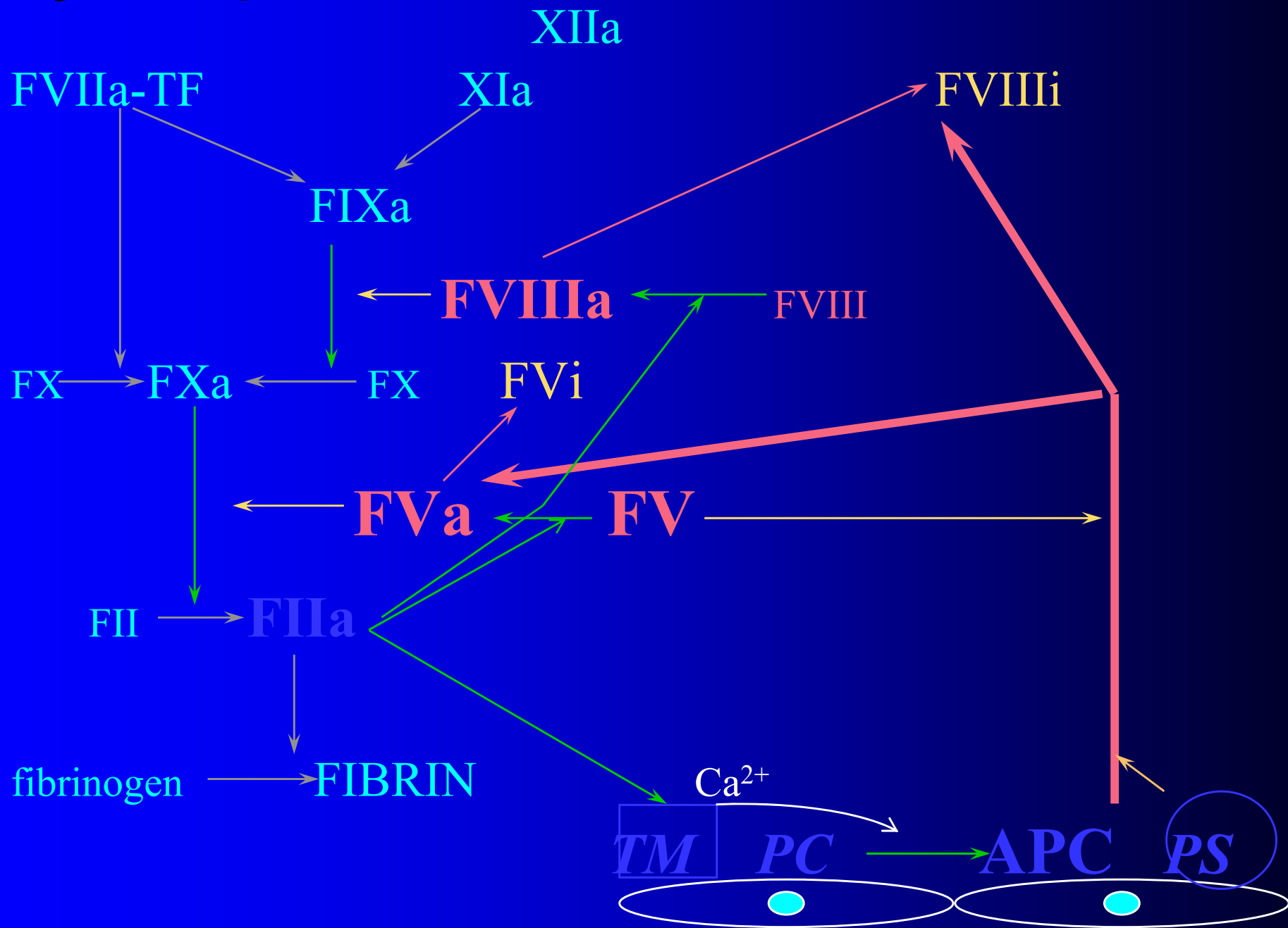
Nejčastější hyperkoagulační stavy u žilní trombózy



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
 - **defekt:**
 - heparin kofaktoru II
 - FXII
- TAFI
 - PT A1991G
 - trombomodulinu
 - trombospondinu
 - tPA
 - TFPI

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:

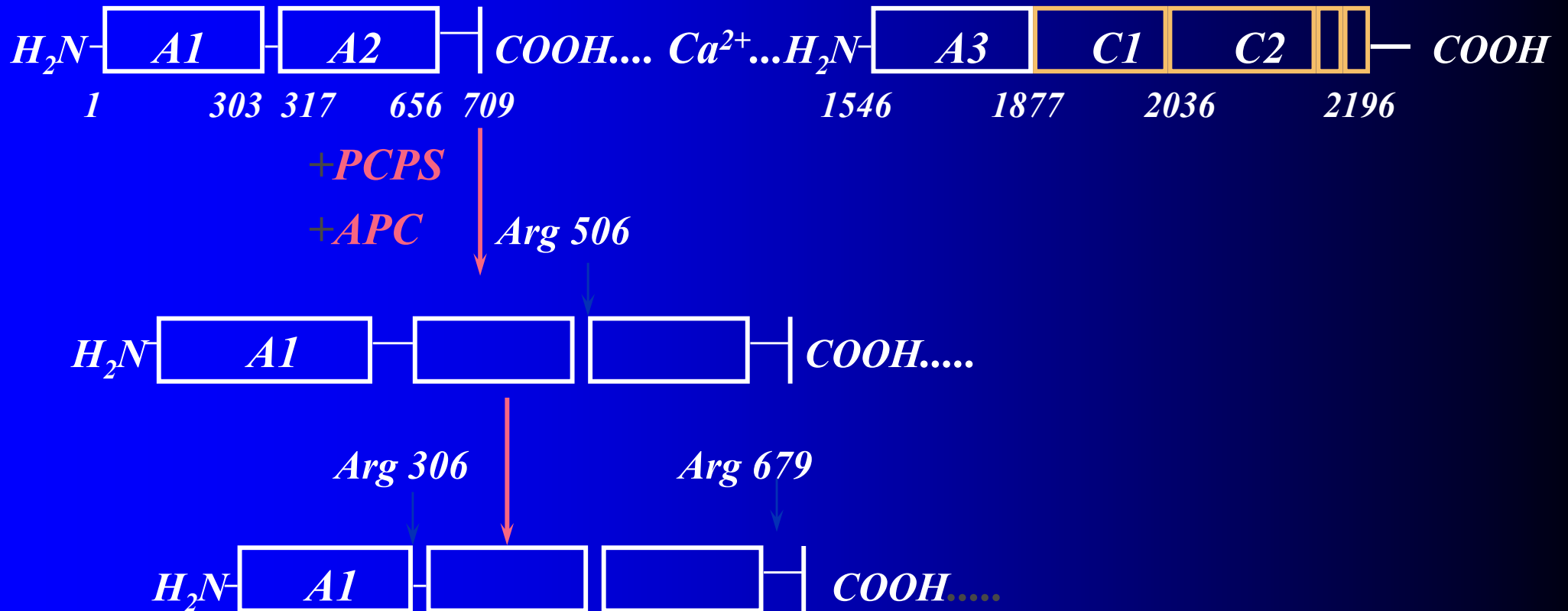
- kavkazská populace 5%
 - TEN bez selekce 20%
 - TEN selekce 40%
- (klinická trombofilie)

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

Faktor V Leiden

finanční přínos/zátěž screenigu před HAK

- nutno vyšetřit 2 000 000 (92 000 faktor V-Leiden pozitivních) žen k zabránění jedné smrtelné EP ročně
- náklady 2 000 000 x 64 € nebo 3 100 Kč

- zabránění jedné komplikaci:

	bez selekce	TEN v OA či RA
– HAK	200 000 £	79 000 £
– HRT	7 000 £	2 500 £
– v graviditě	81 000 £	70 000 £
– ortop. chirurgie	14 000 £	9 000 £

Faktor V HR2 haplotyp (A4070G » His199Arg)

- ↑ glykosylace FV » zvýšení isoformy FV1
- ↓ kofaktorová aktivita FVa při degradaci FVIIIa
- ↓ citlivost FVa na aPC (jen u FV-Leiden)
- ↓ hladina FV
- starší mutace než FV-Leiden (i v Africe a Asii)
- výskyt 5-17% populace
- metaanalýza - OR pro TEN heterozygoti:
nezávisle = 1,15 (0,75-1,81)
heterozygot s FVL = 0,87 (0,32-3,38)
homozygoti HR2 = 5,5

Castaman G., Haematologica, 2003

Mutace protrombinu 20210A (20210 G →A)

- popsána 1996
- 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 popsal Egeberg 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 (sepse, 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

Endoteliální receptor pro protein C (EPCR) Trombomodulin

EPCR:

- především ve velkých cévách
- usnadňuje aktivaci PC komplexem FIIa+trombomodulin
- inserce 23bp v exonu 3 » STOP kodon
- četnost jen 0,1-0,66%
- zvýšení rizika TEN 4,6x*

Trombomodulin:

- několik missence mutací
zvažován význam pro riziko IM**

**Merati G., Thromb Haemost, 1999*

***Franco F., BJH, 2001*

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

Trombofílie

Poruchy fibrinolytického systému

- jak aa. tak vv. trombózy
- hypo - , dysplazminogenémie
- zvýšení PAI-1
 - **vrozené** (popsány nejméně tři polymorfizmy)
 - **získané** (asociace s obezitou, hyperlipoproteinémií, inzulinovou rezistencí)
- TAFI?

Plazminogen aktivátor inhibitor- 1 (polymorfismus 4G/5G)

- 4G alela zvyšuje prepis genu (transkripci mRNA)
- **↑ PAI-1 pouze u TEN, ne u zdravé populace**
- inzerce/delece 4G/5G v oblasti promotoru (-675)
- diurnální cyklus (ráno vyšší hladina PAI-1)

n=273	4G/4G	4G/5G	5G/5G
ráno	79 ng/ml	62 ng/ml	59 ng/ml
odpoledne	40 ng/ml	41 ng/ml	40ng/ml

- populace alela 4G / 5G = 0,47 / 0,53
- | | | |
|--------|-------|--------|
| 4G/4G | 4G/5G | 5G/5G |
| 20-25% | 50% | 25-30% |

- závislost: - hladina TG - BM index - insulin

Plazminogen aktivátor inhibitor- 1 (polymorfismus 4G/5G)

Vliv na riziko TEN:

- nevýznamný faktor při screeningu bez selekce
- u pacientů s TEN je závislost hladiny PAI-1 na 4G/5G

● trombózy vnitřních orgánů:	4G/4G	4G/5G
	OR: 6,35	4,85
trombóza v. portae	OR 10	6

Balta g., Am J Hematol, 2002

Plazminogen aktivátor inhibitor- 1 (polymorfismus 4G/5G)

- zvyšuje riziko TEN u dalších trombofilií?:

n=136	FVL	FVL+4G/5G	FVL+4G/4G
TEN OR	5,5	6,9	9,8

Akar N., Thromb Res, 2000

- defekt PS

4G/4G

4G/5G+5G/5G

26% EP

7% EP

Zoller B., Thromb Haemost, 1998

- komplikace v graviditě - časně ztráty plodu OR=2,4

Dossenbach-Glaninger A., Clin Chem, 2003

- retardace růstu

Glueck C.J., Metabolism, 2000

Faktor XIII (Val34Leu)

- mutace je jen 3 AMK od štěpného místa pro trombin
- zvyšuje aktivaci FXIII trombinem
- paradoxně homozygoti Leu/Leu:
 - snížením rizika TEN, IM
 - zvýšením rizika hemoragie CNS

- Val/Val 55% Val/Leu 40% Leu/Leu 5%

Balogh I., Blood, 2000

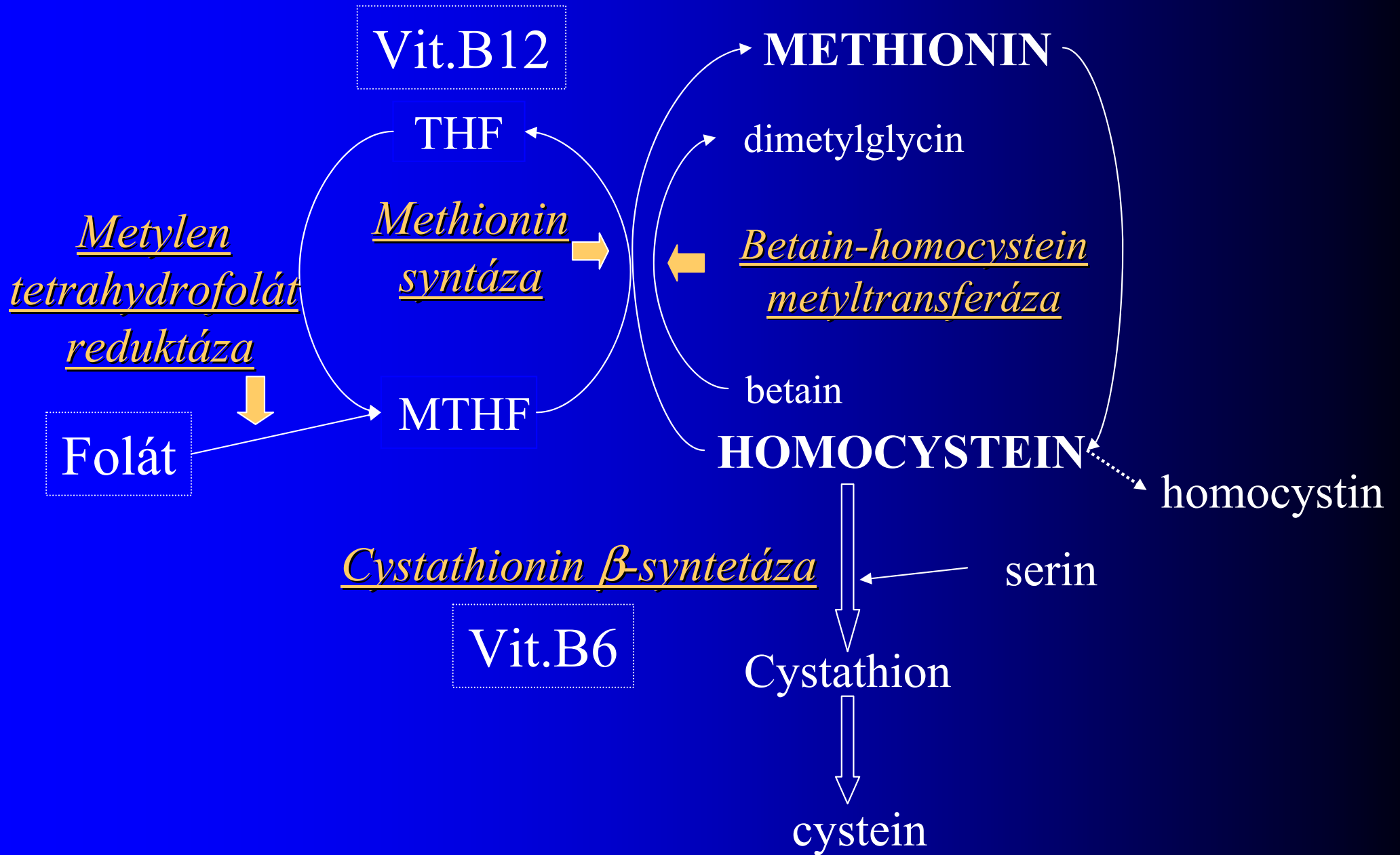
Smíšené rizikové faktory

- 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

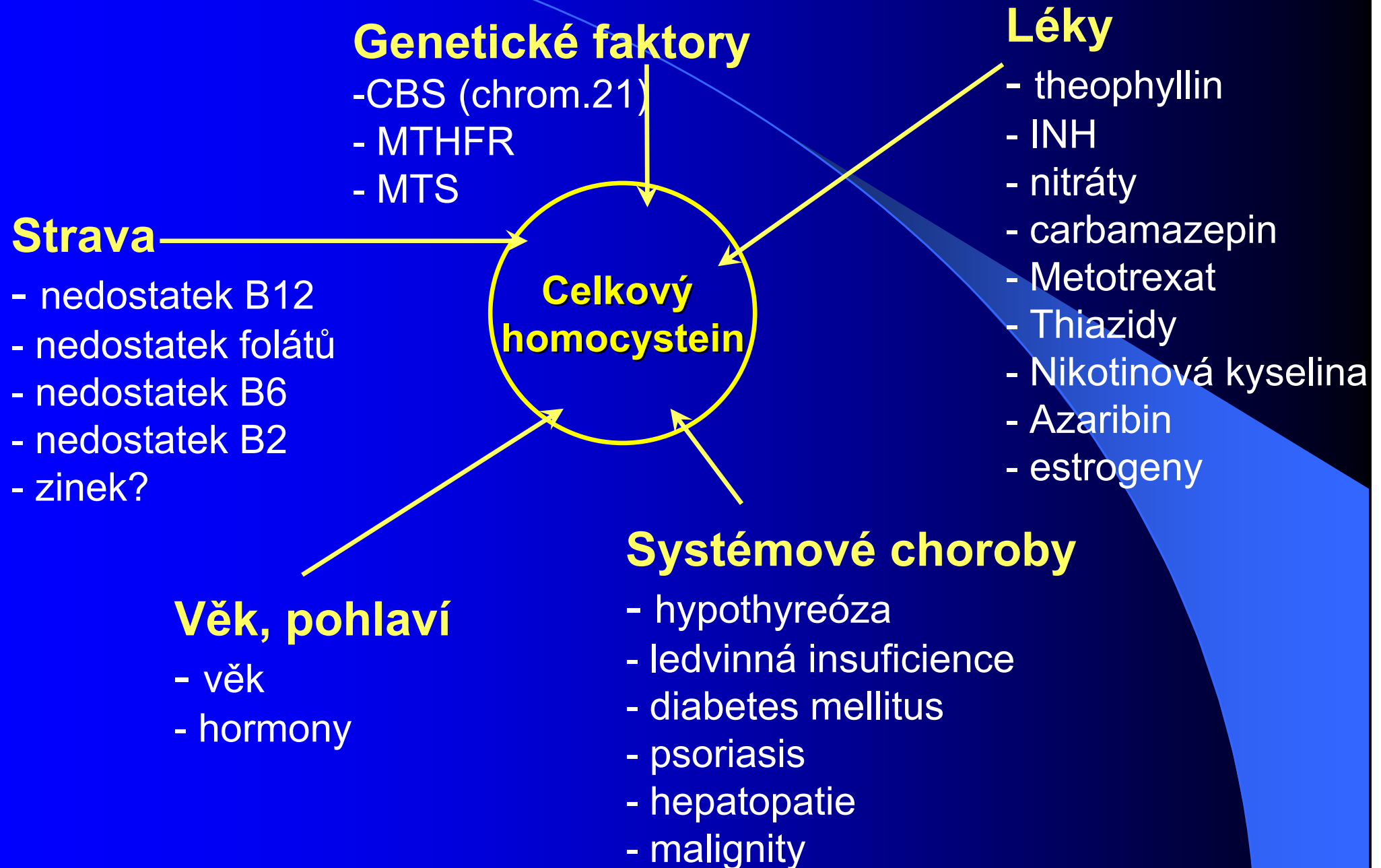
Těžká hyperhomocysteinémie Homocystinurie

- 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

Faktor VII

- snížení hladiny FVII:
 - mutace Arg353Gln
 - polymorfismus H7/H7
- riziko TEN ↓ statisticky nevýznamně
- Arg/Arg:
 - nižší vzestup FVII po HAK obsahující desogestrel

Bloemenkamp K.W., Vascul Pharmacol, 2002

- mutace promotoru
 - G(-402)A » ↑ přepisu a hladiny FVII
 - G(-401)A » ↓ přepisu a hladiny FVII

Endler G., Clin Chim Acta, 2000

Faktor XII

- deficit
 - » statisticky nevýznamné riziko TEN
 - » až 10% populace
- polymorfismus C46T
 - snížen přepis a hladina FXII
 - pro TEN OR = 4,9
 - TEN T/T = 6%
 - kontrolní soubor T/T = 2%

Tirado I., XIX IC ISTH, Birmingham, 2003

- ale jiní v normální populaci T/T = 7%

Endler G., Thromb Res, 2001

Angiotensin konvertující enzym - ACE ID polymorfismus

inzerce/delece (I/D) 256bp v intronu 16

genotyp DD:

- vasokonstrikce a arteriální hypertenze
- žilní trombóza OR 0,66 - 3,29

Wells P.S., Thromb Haemost, 2003

Fatini C., Eur J Clin Invest, 2003

- žilní trombóza po implantaci TP kyčle:
 - OR 11,7 (85 pacientů / 43 kontrol)
 - bez významu FVL

Philipp C.S., Throm Haemost, 1998

Ostatní polymorfismy se možným vztahem k trombóze

- tPA
- PAI-1 další polymorfismy kromě 4G/5G
- trombospondin
- trombomodulin
- destičkové glykoproteiny
- inzulinový receptor
- koagulační faktory VIII, IX, X, XI
- TAFI

Inhibitor tkáňového faktoru - TFPI

- hladina < 10. percentil » OR žilní trombózy 1,7

Dahm A., Blood, 2003

- mutace T(-33)C: CC genotyp má 10% populace

- zvýšení hladiny TFPI

- OR pro žilní trombózu 0,6 (včetně HAK a FVL)

Ameziane N., Thromb Haemost, 2002

- mutace C536T

- OR pro žilní trombózu 9,3

Kleesiek K., Thromb Haemost, 1999

- bez významu pro riziko žilní trombózy

Gonzalez-Conejero R., Thromb Haemost, 2000

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

Vyšetření by nemělo být prováděno

- v akutním stavu VTE
- v případě intermitentní choroby
- v těhotenství
- při HAK či HRT (doporučováno za dva měsíce po vysazení)

Těhotenství

- zvýšené riziko VTE v graviditě, výraznější v šestinedělí
- řada studií upozorňuje na vztah mezi opakovanými potraty a vrozenou trombofilií
- screening na FVL v těhotenství se nevyplatí
- jednou prodělaná trombóza většinou indikuje profylaxi bez ohledu na případný vrozený defekt – diskutabilní, většinou profylaxi v šestinedělí
- defekt ATIII – asi 35% riziko trombózy

Těhotenství

- asi u 2/3 žen s VTE v těhotenství jsou přítomny získané rizikové faktory
 - věk nad 35 let
 - 4 a více porodů
 - interkurentní onemocnění
 - imobilizace
 - porod SC

Sekundární trombofílie - nádory

- trombotické příhody mohou předcházet i doprovázet nádorové onemocnění
- u tzv. idiopatické trombózy je asi 10% pravděpodobnost nádorového onemocnění (4.5 - 34.3% x 1.0 - 4.2% u sekundární VT)
- poškození cévní stěny nádorem
- aktivace leukocytů
 - zánětlivá reakce
 - expozice TF

Riziko TEN perioperačně

<i>Kategorie</i>	<i>Pánevní VT</i>	<i>Proximální VT</i>	<i>Fatální PE</i>
Vysoké <i>(velké ortopedické, urologické výkony > 40, anam. TEN, extenzivní pánevní a abdominální operace pro malignity)</i>	40 - 80 %	10 - 30 %	1 - 5 %
Střední <i>(všeobecná chirurgie > 40 let u zákroků > 30', u pac. na p.o. kontracepci (< 40) a urgentní provedení s. Caesarea)</i>	10 - 40 %	2 - 10 %	0,1 - 0,8 %
Nízké <i>(malá chirurgie, mladí pacienti, žádné rizikové ff.)</i>	< 10 %	< 1 %	< 0,01 %

podle Nicolaidis AN a spol., 1997

Indikace AT prevence dle míry rizika

- **Nízké riziko** - **bandáž** (další dle okolností)
- **Střední riziko** - **UFH, LMWH**
 - (všeobecná a hrudní chirurgie, gynekologie)
- **Vysoké riziko** -
 - náhrada kyčle - **LMWH, kumariny** (INR 2 - 3)
 - náhrada kolene – **LMWH, kumariny**
 - fraktura krčku - **LMWH, kumariny**
 - polytrauma - **LMWH**
 - akutní poúrazová paralýza - **LMWH, ASA**