

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
 - dysproteinemie
- Získané - porucha tvorby
 - zvýšený obrát - spotřeba
 - ztráty

Dle projevů:

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

Vrozené krvácivé stavy - dělení dle etiologie

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

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
- Rumpel-Leede test
- specifické vyšetření:
 - jednotlivých faktorů
 - trombocytárních funkcí

Frekvence hereditárních (AR) defektů koagulačních faktorů - homozygoti

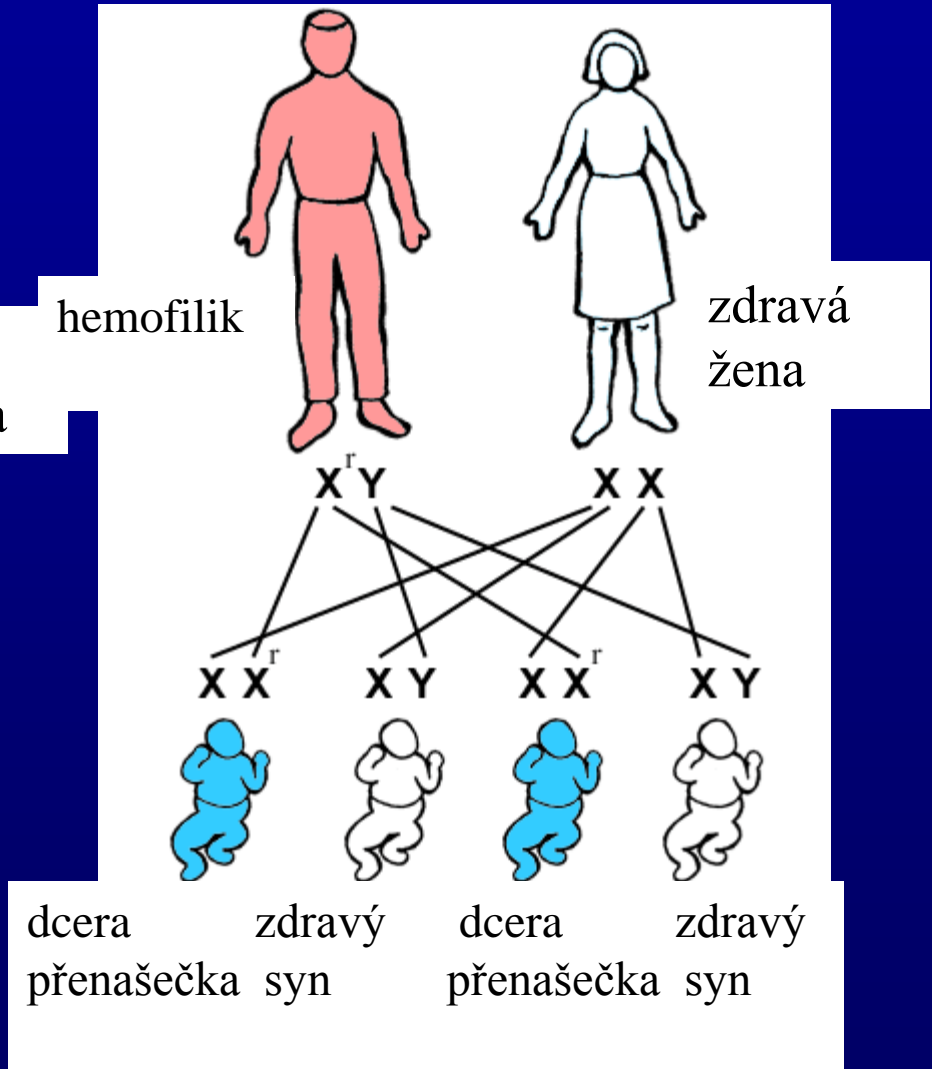
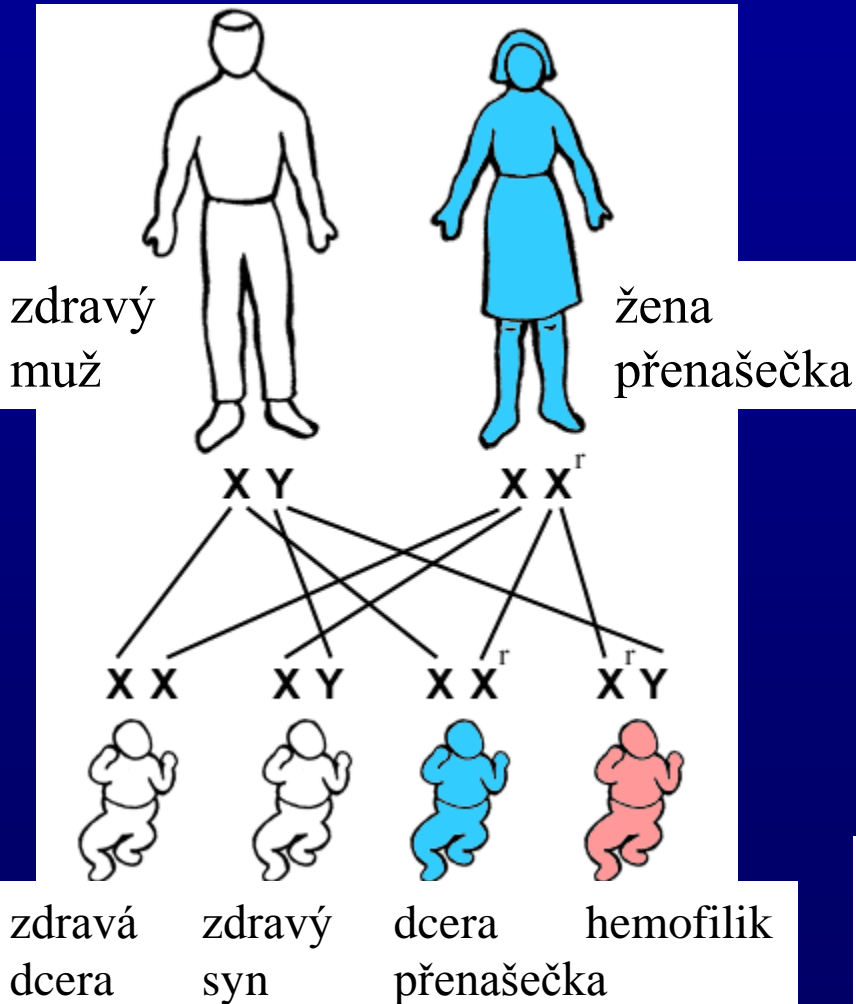
faktor odhadovaná prevalence v populaci

- 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
 - bez klinické manifestace
 - nová mutace
- Hemofilie A (FVIII) 1/5000 – 10000 chlapců
- Hemofilie B (FIX) 1/30000-50000 chlapců

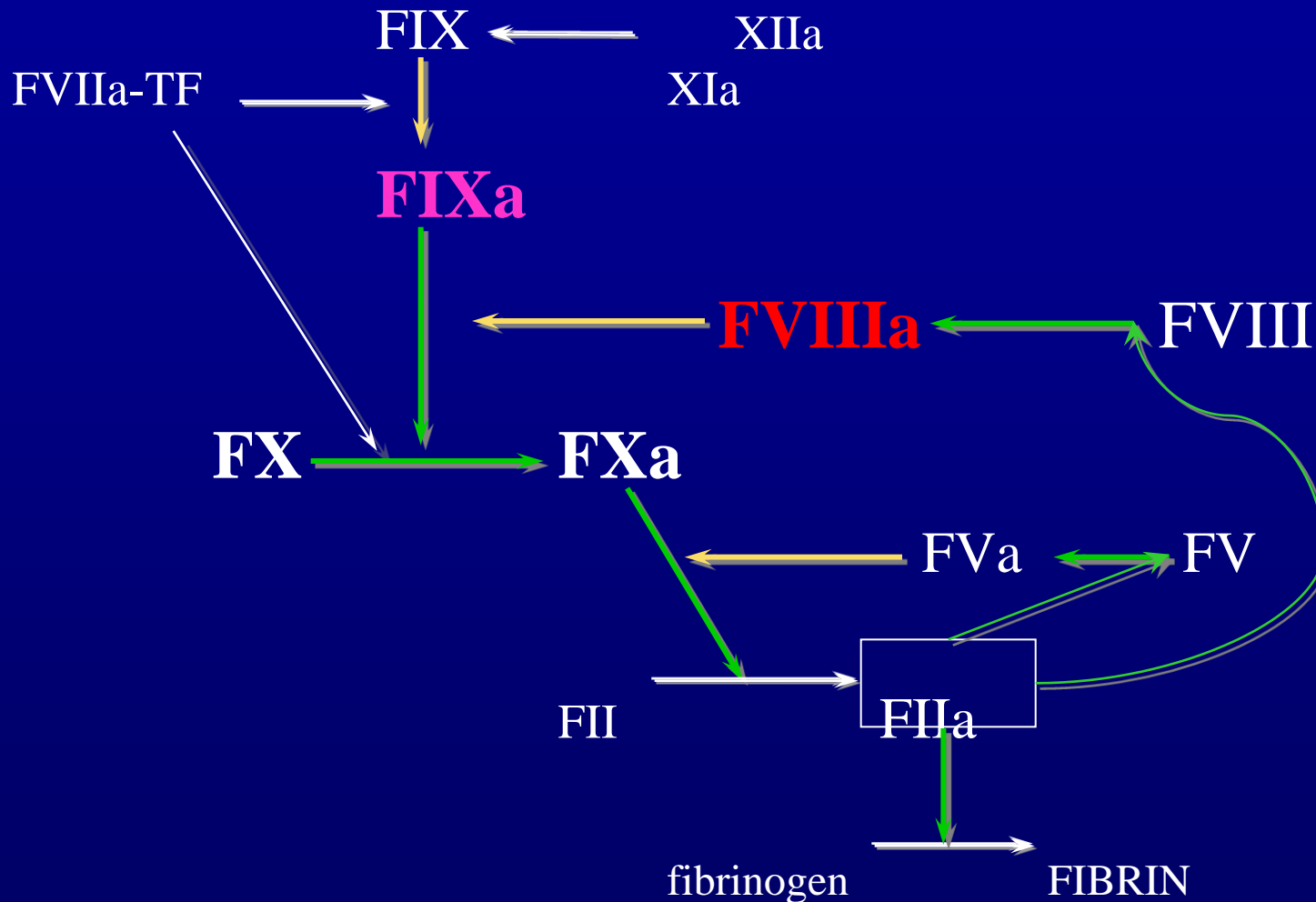
Hemofílie – pohlavně vázaná dědičnost (X-recesivní)



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

Působení FVIII a IX v koagulační kaskádě – TENÁZA



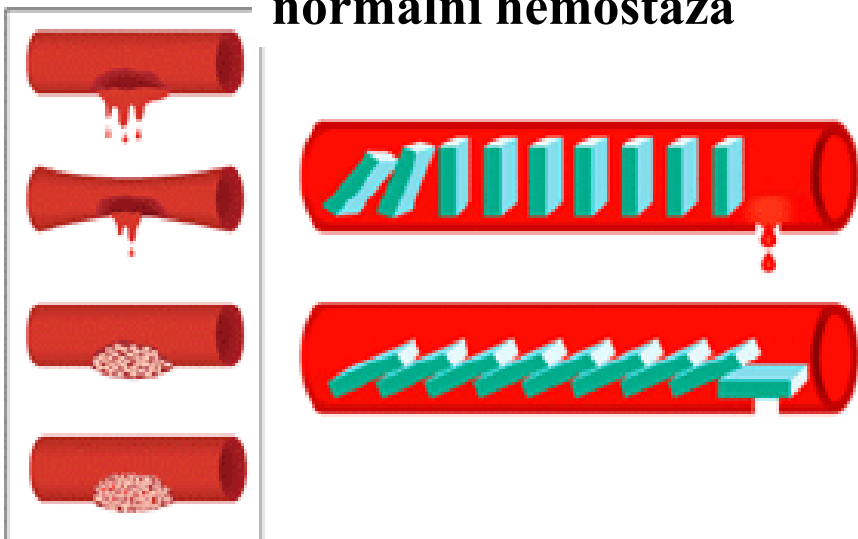
Hemofilie A, B - diagnostika

- krvácení: - především do kloubů a svalů
- 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

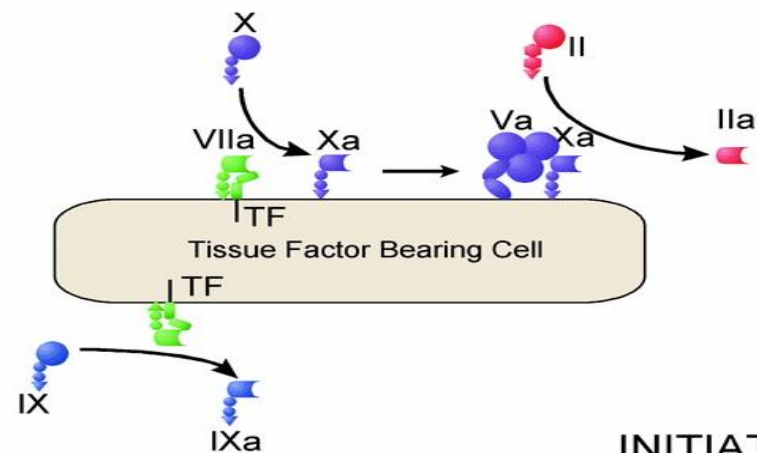
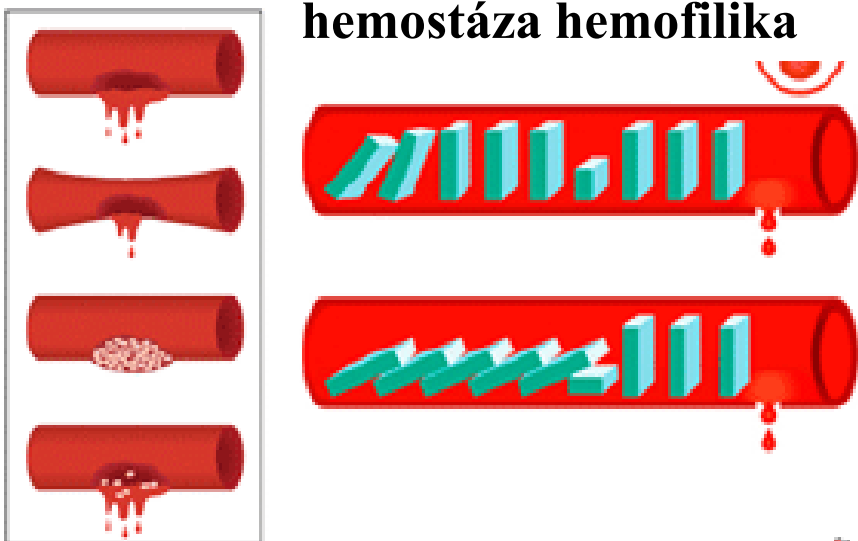
HEMOFÍLIE - diagnostika

	hemofílie	M. von Willebrand
• aPTT	↑	↑ - N
• PT (Quick)	N	N
• doba krvácení	N	N ↑ ↑
• PFA-100	N	↑ ↑
• stanovení	FVIII	vWF, FVIII

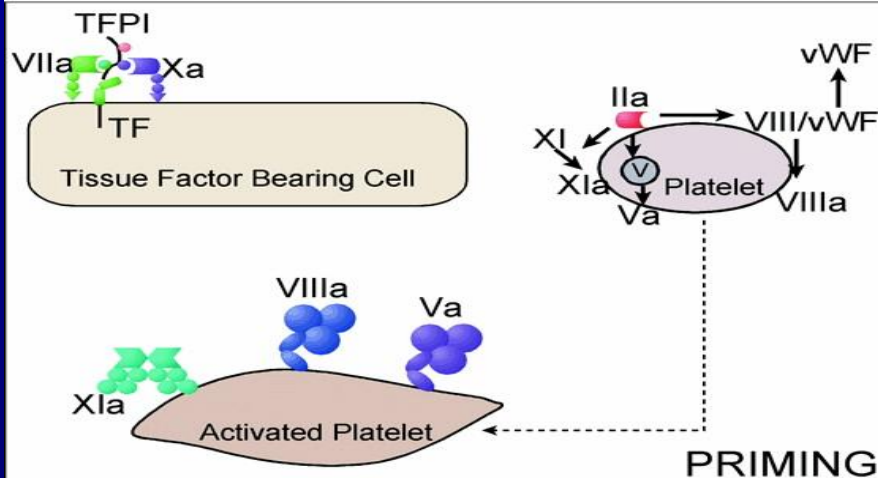
normální hemostáza



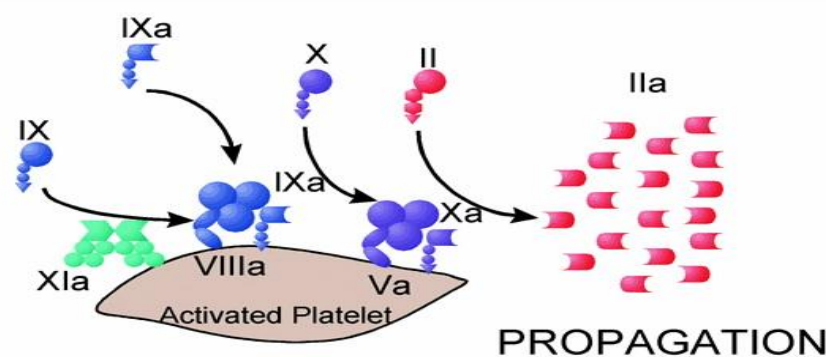
hemostáza hemofilika



INITIATION



PRIMING



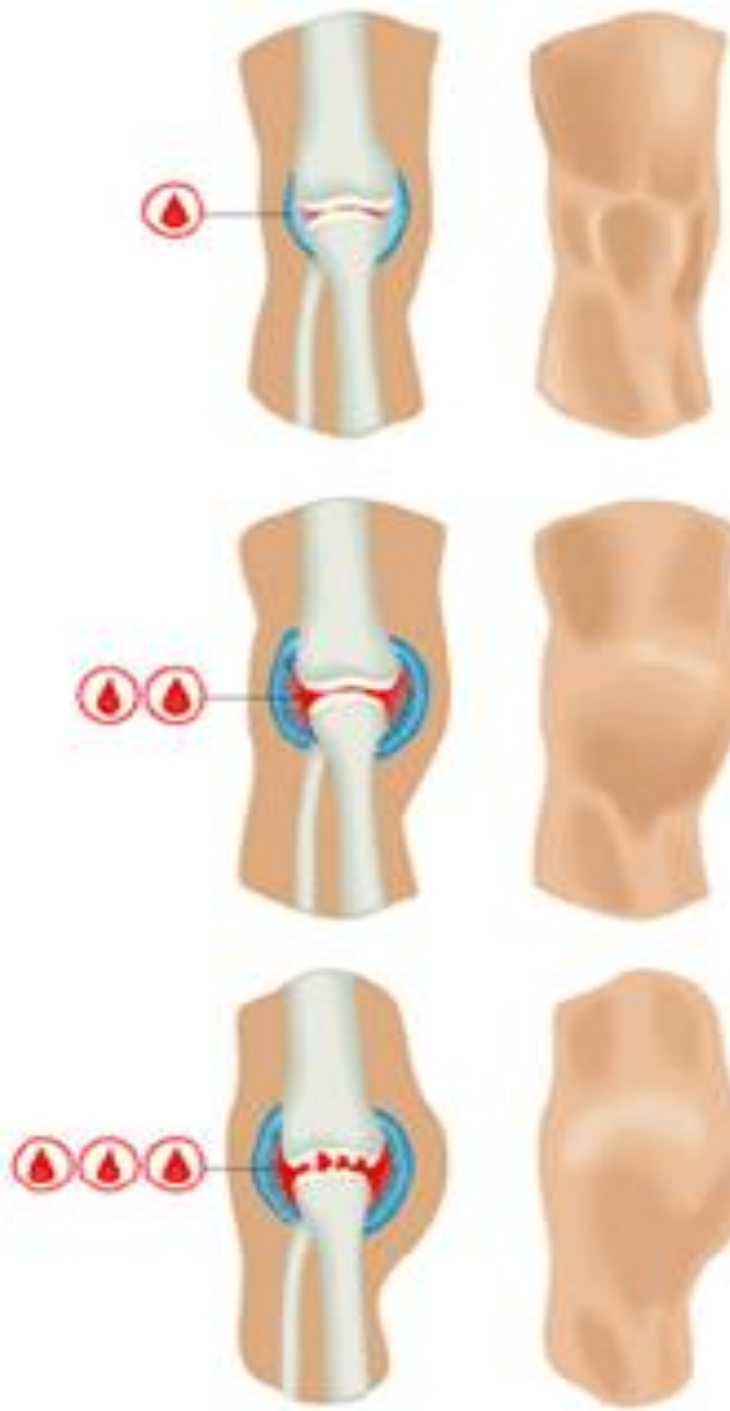
PROPAGATION

**Nejčastější projev:
krvácení do kloubu**

- chvění
- brnění
- horkost

- bolest
- omezení pohybu
- horkost
- otok

- otok
- bolest
- omezení pohybu
 - ztuhlost
 - svalová slabost



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 (plazmatické, rekombinantní)

- **FVIII:C 1 j. / kg vzestup o 2%** **t₂ = 12 h**
- **FIX:C 1 j. / kg vzestup o 1%** **t₂ = 18 h**

Profylaxe

- primární:
- sekundární (v ČR od konce 90. let)
- krátkodobá

On demand

- při krvácení
- preventivně při operacích

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
 - poškození kloubů, tím i nutnosti ortopedických výkonů

Léčba hemofílie

krvácení (operace)	FVIII (%) FIX (%)	minim. 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

- alogenní oprotilátky
- protilátky většinou třídy IgG
- **1 BU / ml = inhibice faktoru ve zdravé plazmě na 50% po 2 hod. inkubaci s plazmou pacienta**
 - Bethesda jednotka
- PUP (previous untreated patient) s těžkou hemofílií A:
 - medián vzniku je 12. den expozice (aplikace) koncentrátům FVIII/FIX (9 – 36), oj. > 100 den aplikace

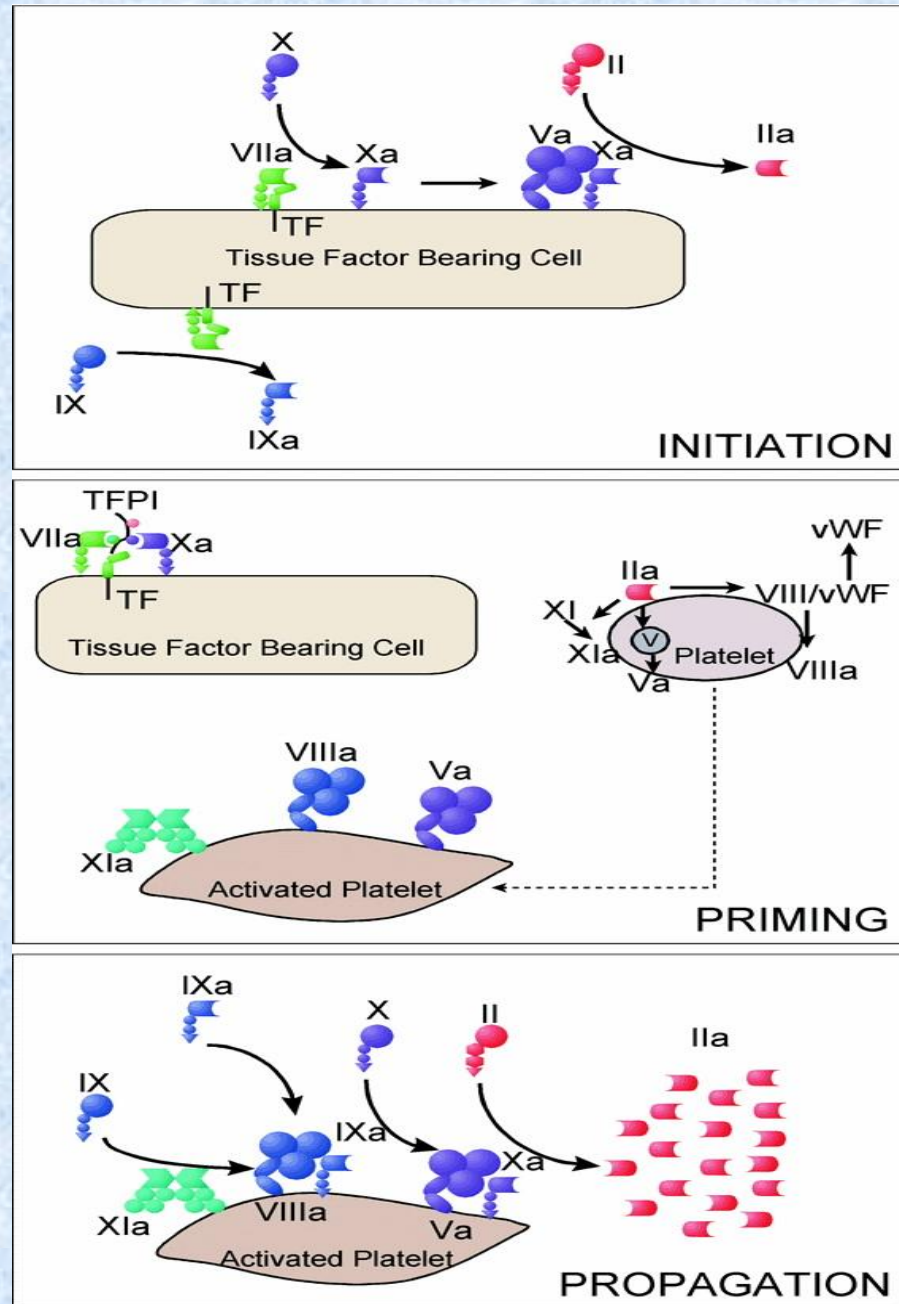
HEMOFÍLIE - chování inhibitoru

responder	"Low"	"High"
• odpověď na podání FVIII	žádná / pomalý vzestup titru	vzestup titru
• titr inhibitoru	< 5 B.U./ml	> 5 B.U./ml
• výskyt	cca 1/3	cca 2/3

HEMOFÍLIE – inhibitor - léčba krvácení

- koncentráty lidského FVIII (< 5 BU/ml)
- koncentráty vepřového FVIII – riziko parvoviru
- koncentráty aktivovaných faktorů protrombinového komplexu (FVIIa, FII, FIX, FX) FEIBA
- koncentrát rFVIIa NovoSeven
- DDAVP
- plazmaferéza (s imunoadsorpcí imunoglobulinů)

Proč FVIIa?



Imunotoleranční léčba (ITI - immune tolerance induction)

- **Bonnský protokol:**
 - 200 j / kg / den
 - Úspěšnost: 85%
- **Malmö:**
 - plazmaferéza s imunoadsorpcí IgG
 - imunosuprese cyklofosfamidem
 - substituce FVIII – vysycení inhibitoru
 - úspěšnost asi 50%
- **low dose protokol:**
 - < 50 j / kg / denně či 3x týdně
 - u LR
 - úspěšnost: 67%

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, α 2AP, PAI, prekalkrein,
HMW kininogen, protein Z

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

- **PTd1**
< 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
- **HClI > 10% (Ø45%)** > 50% po 6. měsíci

Zvýšení:

- **α 2MG > 100%** normalizace ve 20 letech

Vliv gravidity:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF, FX, 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

Faktor	PT	aPTT	TT	DK	hladina F
A-fbg	↑	↑	↑	↑	fbg 0
Dys - fbg	↑	↑	↑	N	fbg N - ↓, ↑ reptilázový čas
II	↑	↑	N	N	< 30 %
V	↑	↑	N	N - ↑	< 30 %
VII	↑	N	N	N	< 30 %
VIII	N	↑	N	N	< 30 %
vWCH	N	↑ - N	N	↑ - N	FVIII: N - ↓, vWF:RCo < 50 %*
IX	N	↑	N	N	< 30 %
X	↑	↑	N	N	< 30 %
XI	N	↑	N	N	< 40 %
XII	N	↑	N	N	< 40 %
XIII	N	N	N	N	↑ rozpustnost koagula
PK	N	↑	N	N	
HMWK	N	↑	N	N	
α₂AP	N	N	N	N	

Faktor	Krvácení	Laboratorní nález	Minim. hemostat. hladina	Léčba
fbg	z pupečníku, CNS, měkké tkáně, klouby	PT, aPTT, TT	0,5 - 1 g / l	ČZP, fibrinogen
II	měkké tkáně	PT a aPTT	20 - 30 %	koncentrát PPC
V	z pupečníku, do kloubů, ekchymózy	PT a aPTT	15 - 20 %	ČZP
VII	<1% = hemofilické	PT	15 - 20 %	koncentrát FVII, PPC
VIII	viz text	aPTT	40 - 50 %	koncentrát FVIII
vWCH	viz text	aPTT a DK	40 - 50 %	koncentrát FVIII obsahující vWF
IX	viz text	aPTT	40 - 50 %	koncentrát FIX
X	<1% = hemofilické	PT a aPTT	15 - 20 %	koncentrát PPC
XI	po poprodu, trhání zubů, prostatektomii	aPTT	30%	ČZP
XII	není	PT		nevyžaduje léčbu
XIII	z pupečníku, CNS, měkké tkáně, klouby	Norma	3 - 5 %	Koncentrát FXIII, ČZP
PK	není	aPTT		nevyžaduje léčbu
HMWK	není	aPTT		nevyžaduje léčbu
a2AP	hemofilické, do kostí	zkrácená EF	neurčeno	antifibrinolytika, ČZP
PAI-1	traumatické, pooperační	zkrácená EF	neurčeno	antifibrinolytika, ČZP

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%)
 - Hemostatická hladina 20-30%
 - ↑ aPTT, PT
 - koncentrát protrombin. komplexu, MP
- **FVII** - ↑ PT
 - 20%
 - 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
 - 20%
 - 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 - nejednoznačné**
- **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**

Krvácivé projevy - laboratoř

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

aPTT – příčiny prodloužení

- **deficit:**
 - **FVIII, FIX, FXI, FXII**
 - **FII, FV, FX**
- **lupus antikoagulans**
- **přítomnost heparinu (↑ TČ, norma rept. čas)**
 - **slouží k monitoraci léčby heparinem**
- **špatná technika odběru (z kanyly)**
- **vzácně získaný inhibitor (většinou FVIII)**
- **vysoký hematokrit (srdeční vady)**
- **těžká hypofibrinogenemie**

PT – příčiny prodloužení

- **deficit:**
 - **FVII**
 - **FII, FV, FX**
- **léčba Warfarinem**
 - **slouží k monitoraci léčby Warfarinem**
- lupus antikoagulans
- vysoký hematokrit (srdeční vady)
- těžká hypofibrinogenemie
- extrémně vzácně získaný inhibitor