

# Vrozené trombofilní stavy

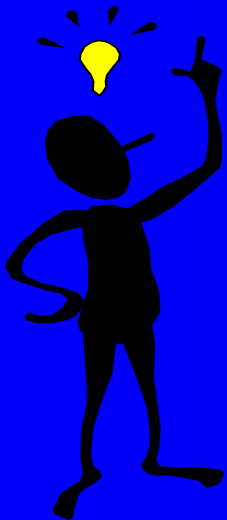
P. Smejkal

# Trombofílie

- je vrožený nebo získaný defekt hemostázy, který je 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
  - stěny cévní
  - 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,  $\beta$ 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 – klinické projevy

- 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 - etiologie

- dysproteinémie:

- faktor V Leiden
- protrombin 20210A
- Dysfibrinogenémie

- defekt inhibitorů:

- AT III
- PC
- PS

- zvýšená hladina:

- faktor VIII
- faktor IX
- faktor XI
- Fibrinogenu

- jiná etiologie:

- hyperhomocysteinémie
- Lpa



# Rizikové faktory DVT - potvrzené

- vrozené:

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

- smíšené:

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

- získané:

- antifosfolipidový syndrom

# Nejčastější vrozené příčiny žilní trombózy

## TEN (trombembolická nemoc)

protrombotický faktor	Prevalence (%)		Rel. riziko TEN
	TEN	Norm. populace	
<b>FV Leiden heterozygot</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>6,0</b>
<b>FII20210A</b>	<b>6</b>	<b>2-3</b>	<b>3,0</b>
PS def.	2,2	0,2	2-10
PC def.	2,1	0,3	5-10
ATIII def.	1,1	0,05	25-50
dysfibrinogenémie	0,8	?	?
elevace FVIII*	20	11	3,0
Hyperfibrinogenemie*	15	8	3,0
Hyperhomocysteinemie+	10	4,8	2,0

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

*upraveno dle Coopera a Krawczacka*

# Získané příčiny žilní trombózy -klinické

- operace a trauma
- imobilizace
- věk
- nádory, myeloproliferace
- gravidita, šestinedělí, HAK (horm. antikoncepce), HRT (horm. replacement therapy), hyperstimulační syndrom
- infekce

# Další uvažované vrozené příčiny žilní trombózy

## relativní riziko < 1,5 - 2

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

# Hemostatické rizikové faktory a arteriální trombóza

Nezvyšují statisticky významně riziko odvozené na základě klasických rizikových faktorů ICHS (ischemická choroba srdeční):

- **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 (převažují získané příčiny):

- hyperfibrinogenemie
- elevace CRP
- antifosfolipidový syndrom (LA – lupus antikoagulans, ACLA IgG – antikardiolipinové protilátky)
- hyperhomocysteinemie

## V kombinaci s RF ICHS, < 55 let, ženy (vrozené příčiny):

- faktor V Leiden
- PT 20210A



# 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

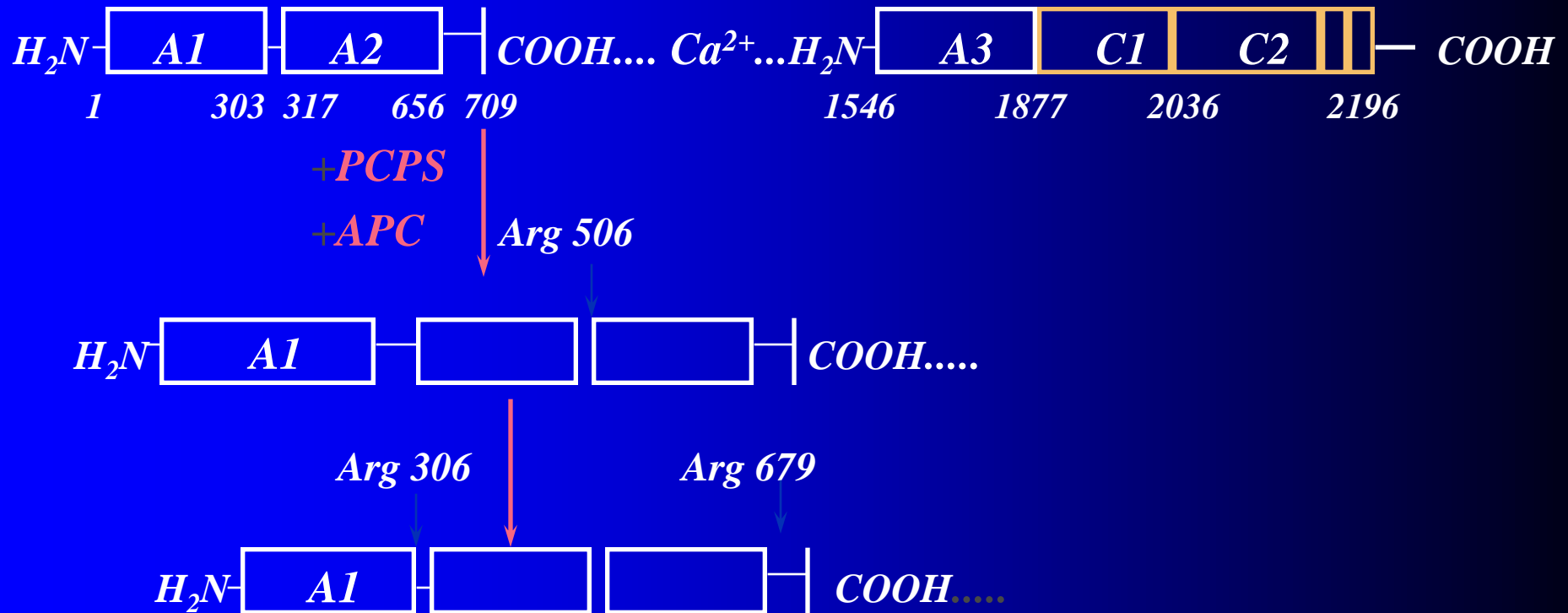
# Faktor V Leiden

(G1691A » Arg506Gln)

## Četnost v kavkazské populaci:

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

# Inaktivace F V



# Faktor V Leiden

- je sdružen s vyšším rizikem primární VT (venozní tromboza)
- riziko se zvyšuje s věkem (hl. u mužů >60)
- není nezávislý rizikový faktor pro:
  - IM (infarkt myokardu), ischemickou mozkovou příhodu
- EP (embolie plicní) je méně častá než DVT (hluboká žilní tromboza)- mechanismus je nejasný

# Faktor V Leiden (heterozygoti)

## Zvýšení rizika TEN:

**5-7x**

- **homozygoti**

**50-100x**

- + HAK III.generace

20-30x

(samotná HAK 3-4x)

- + HRT

15-20x

(samotná HRT 2-3x)

– absolutní riziko je ale vyšší než při HAK, protože je vyšší věk

# 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
  - 6,2% ve skupině s TEN
  - 7-18 % ve skupině s pozit. RA
- **riziko VT zvyšuje v průměru 3x**
- není samostatným rizikovým faktorem pro předčasné onemocnění koronárních tepen



# Protrombin - G20210A (heterozygoti)

Zvýšení rizika TEN: **3x**

- **homozygoti:**

1/3 bez TEN    1/3 spont. TEN    1/3 sek. TEN

- **heterozygoti s FVL 50-100x**

- + HAK III.generace    3-16x (samotná HAK 3-4x)  
  žilní trombóza CNS    150x (obézní kuřačky)  
(centrální nervový systém)

# Protrombin - G20210A (heterozygoti)

## Zvýšení rizika:

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

# Defekt ATIII

- Vrozený defekt
  - poprvé popsáný 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 ATIII 40% až 50%
  - riziko TEN vyšší 25-50x

# Defekt ATIII

- Klasifikace vrozených defektů
  - Typ I snížení aktivity i antigenu ATIII
  - Typ II funkční defekt:
    - porucha v reakčním místě
    - porucha v místě vazby heparinu
- Klinická manifestace závisí na typu defektu

# Nedostatek ATIII

- 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
- 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

# ATIII - získané nedostatky

- Snížená tvorba
  - jaterní onemocnění
  - nedonošený novorozenec
- zvýšená spotřeba
  - DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace) a příbuzné syndromy
  - pooperační období
  - rozsáhlá DVT/EP
- zvýšené ztráty
  - nefrotický syndrom, enteropatie
  - popáleniny, polytrauma

# Kdy vyšetřovat ATIII?

- 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 až 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 (nekrozy podkoží u novorozenců, kteří mají navíc i fyziologicky sníženou hladinu PC)
- získaný defekt:
  - hepatopatie
  - kumariny
  - sepse – meningokoková

# 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 (aktivovaný PC rezistence):

- 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

# Sticky platelet syndrome (SPS)

## Syndrom lepivých destiček

(Mammen, Bick, Kubisz)

- 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
  - k dg. je nutná ↑ agregace alespoň ve 2 ředěních ze 6 uvedených
- vyšetřovat u trombofilie s negat. ostatním labor. nálezem
- léčba: ASA (acetylosalicylová kyselina)

# Smíšené rizikové faktory

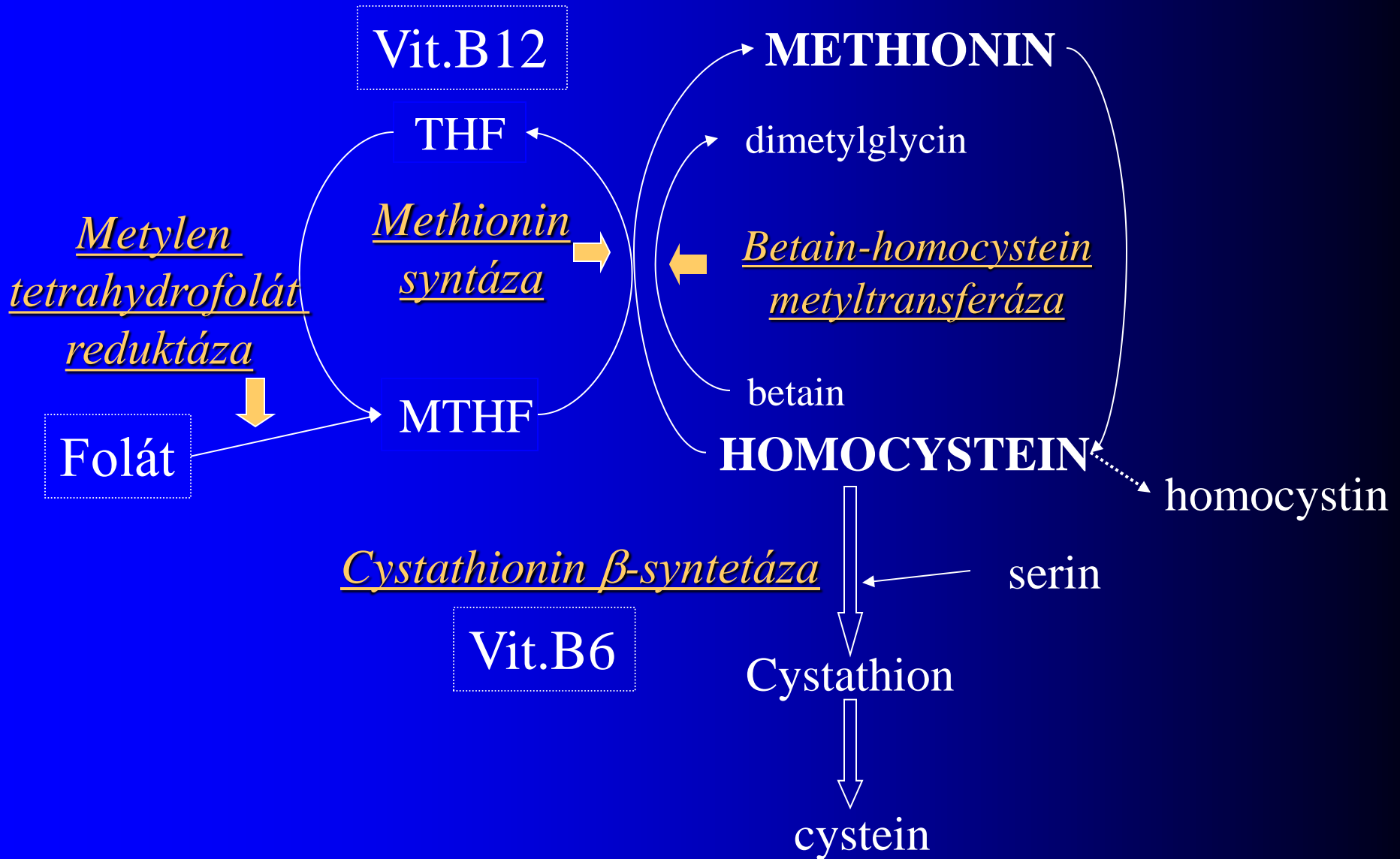
Předpokládá se kombinace vrozené dispozice a vlivu prostředí:

- ↑ FVIII
- ↑ homocysteinu
- ↑ fibrinogenu
- ↑ Lpa

# Faktor VIII - hladina > 150%

- nezávislý rizikový faktor trombózy i retrombózy:
  - RR (risk ratio) VT (venozní trombózy):
    - 3 x vyšší (FVIII > 150% x <150%)
    - 6 x vyšší (FVIII > 150% x <100%)
    - riziko stoupá o 10% s vzestupem FVIII o 10%
    - po 40. roce života stoupá hladina FVIII/VWF o 1-2% / rok
- hladina někdy 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 – tepenné trombozy**
- **zvýšená hladina je susp. nezávislý rizikový faktor ischemie:**
  - koronární (u 21,7% pacientů)
  - cerebrovaskulární choroby (u 21,7%)
  - periferní (32,8%) \*Palereti et al 1996
- **susp. rizikový faktor žilní trombozy**
- **susp. rizikový faktor potratů v časně fázi gravidity**
- **poměrně snadná a levná terapie:**
  - Foláty: 0,5 mg
  - B12: 0,4 mg
  - B6: 5 mg

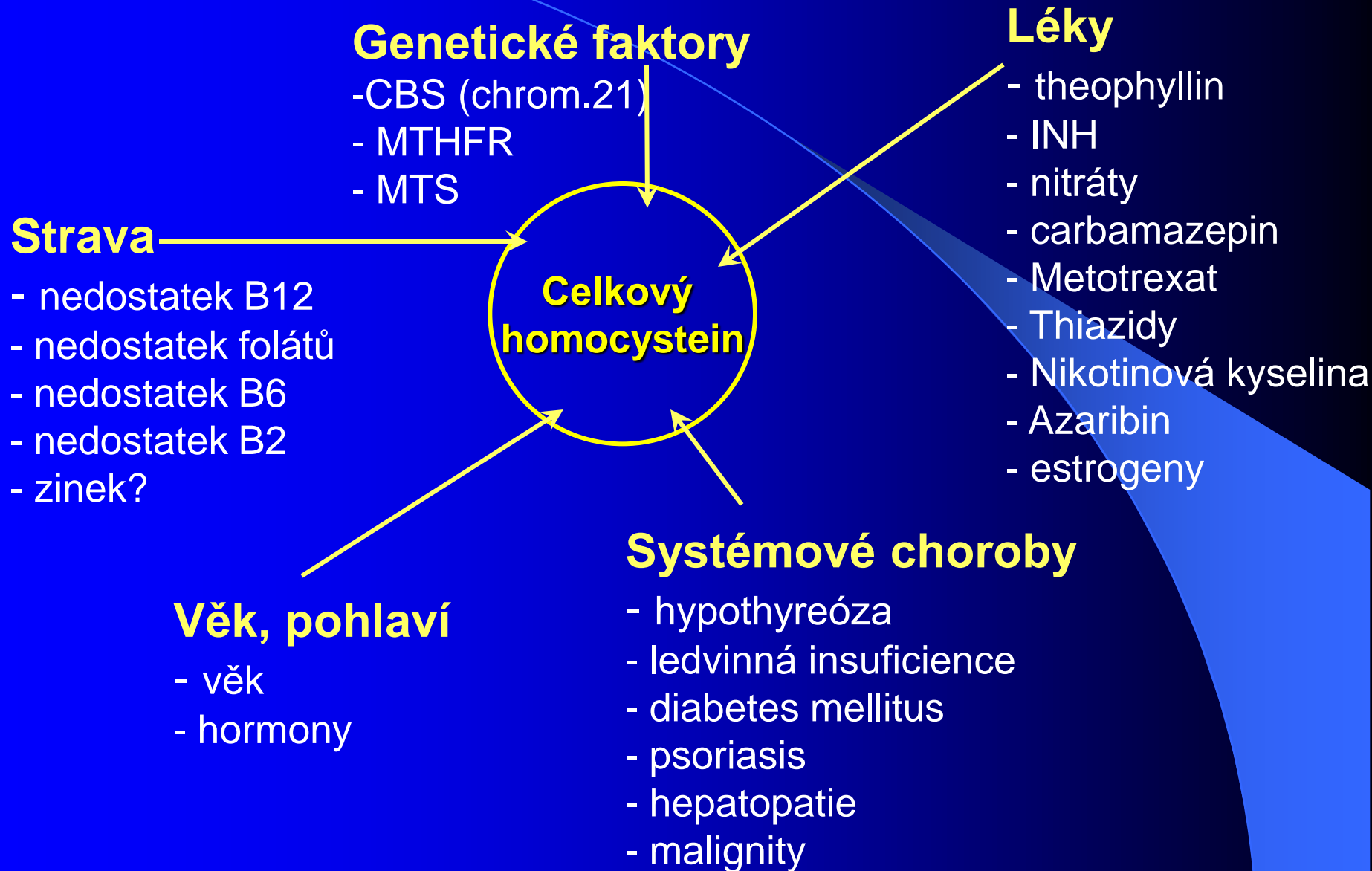
# Lehká hyperhomocysteinémie

- **15-30  $\mu\text{mol/l}$** 
  - minimálně 5% populace
  - 10-20% TEN      zvýšení rizika TEN asi 2 x
  - 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
- hladina musí být vyšetřována **nalačno**
  - event. po zátěži methioninem 0,1 g/kg

# Těžká hyperhomocysteinémie Homocystinurie

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

# Faktory podporující hyperhomocysteinemii



# Fibrinogen

**Fibrinogen > 3,5 - 5 g/l**

**» pro TEN téměř 2-4x vyšší riziko**

Zvýšení hladiny fibrinogenu  $\leq 10\%$ :

- Bcl-1 alela
- G455A
- G488A

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

*Ender 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
  - 2x vyšší riziko

# Získané příčiny žilní trombózy

## laboratorní nálezy

- **ACLA + LA (lupus antikoagulans)**
- **získaná aPCR:**
  - **LA**
  - **FVIII**
  - **kumariny i heparin**
  - **HAK, gravidita**
  - FVL
  - PS

# aPCR versus ProC Global

## aPCR (aktivovaný PC rezistence):

- 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



# Screening hereditární trombofilie

## Časté:

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

## Vzácnější:

- AT III (> 100 mutací)
- protein C (> 100 mutací), protein S (> 100 mutací)
- dysfibrinogenémie (> 100 mutací)

## Možné hereditární stavy:

- elevace FBG, FVIII, Lp(a) (kauzální mutace neznámé)
- hladina homocyst. (~~MTHFR C677T~~)
- (Sticky platelet syndrome)

## Získané:

- ACLA, lupus antikoagulans