

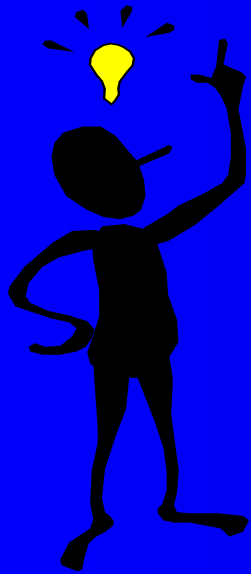
# Vrozené trombofilní stavy

# 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,  $\beta$ 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

- 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

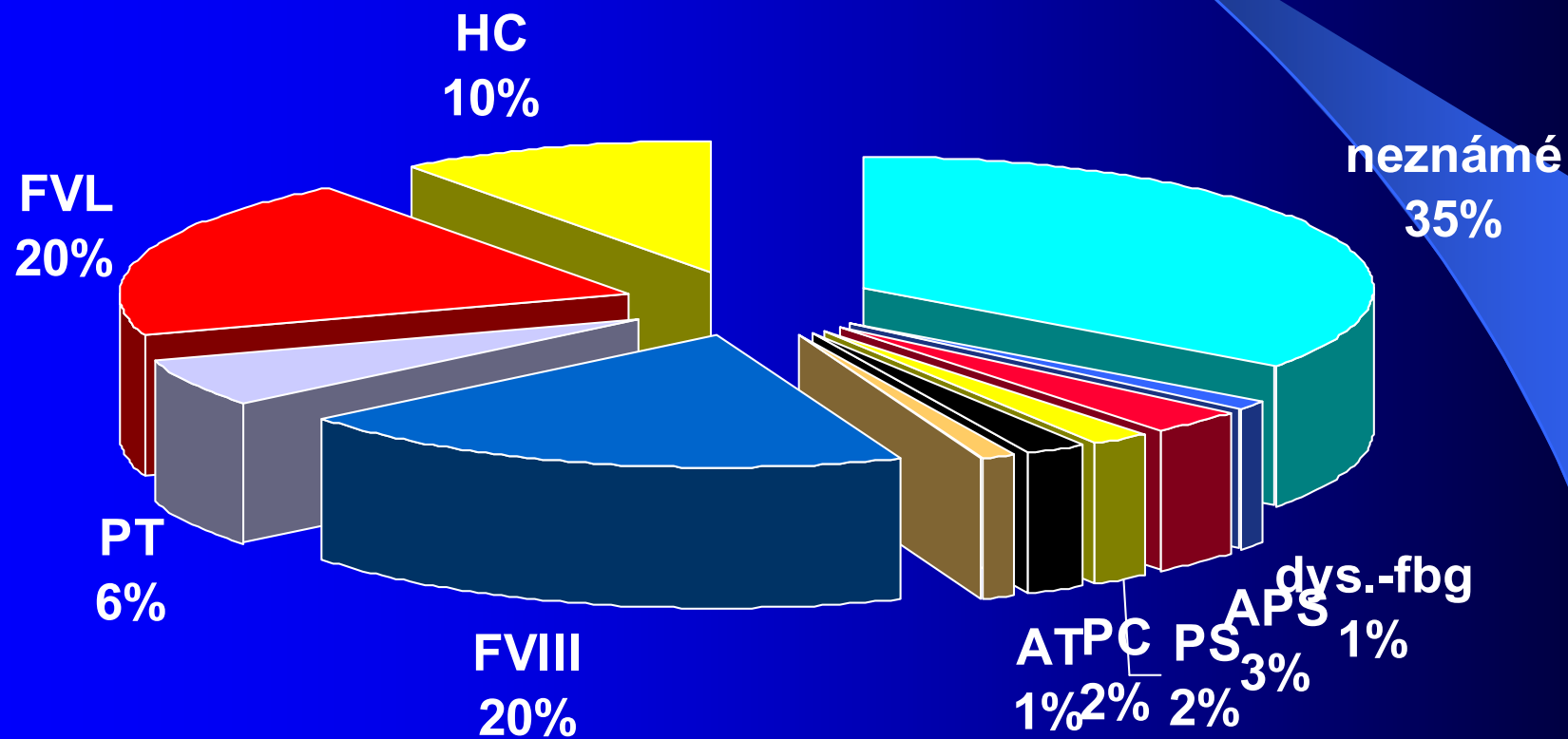
| protrombotický faktor | Prevalence (%) |                | Rel. riziko TEN |
|-----------------------|----------------|----------------|-----------------|
|                       | TEN            | Norm. populace |                 |
| FV Leiden heterozygot | 20             | 4              | 6,0             |
| 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

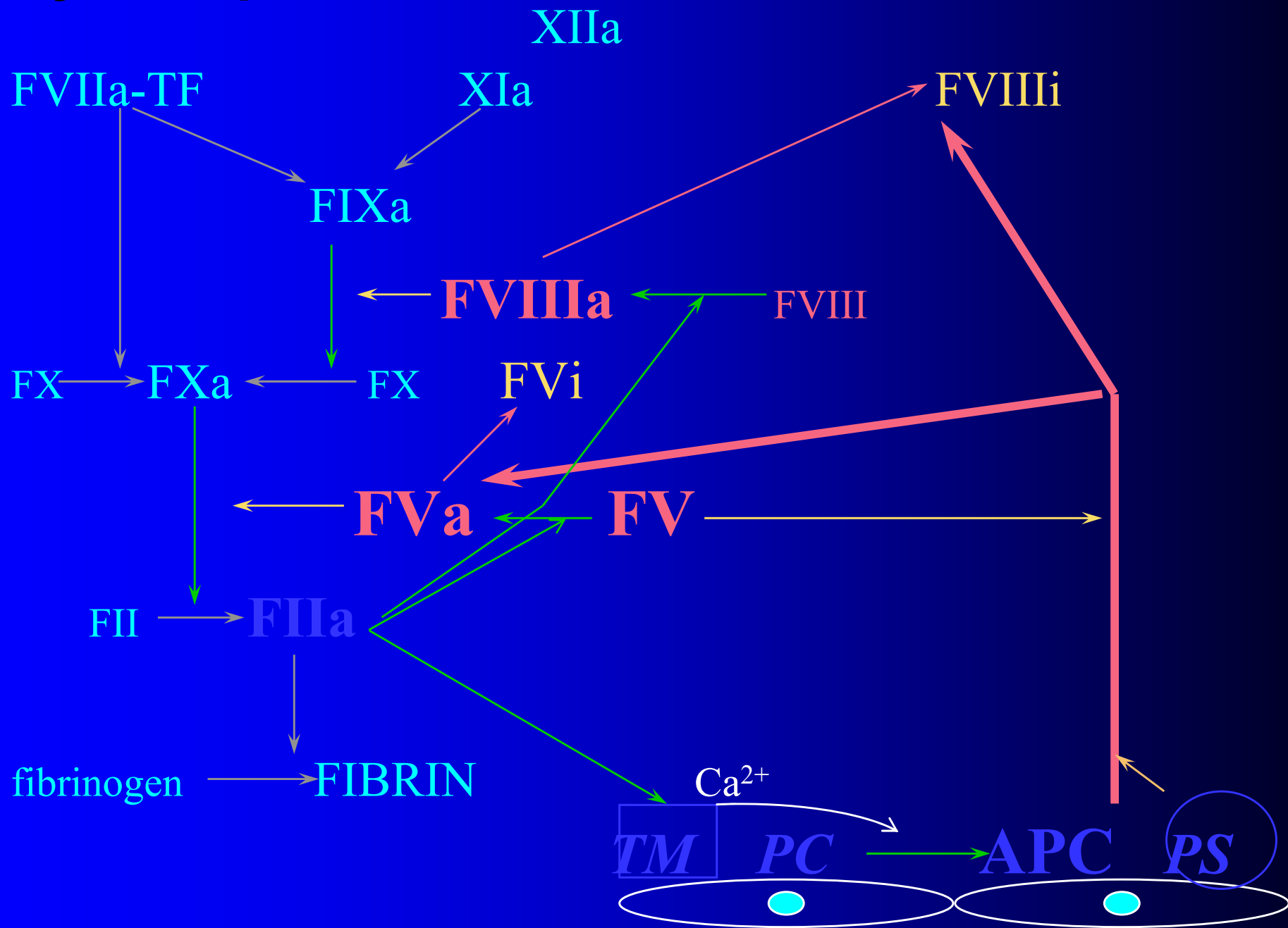
# Nejčastější hyperkoagulační stavy u žilní trombózy



# 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:

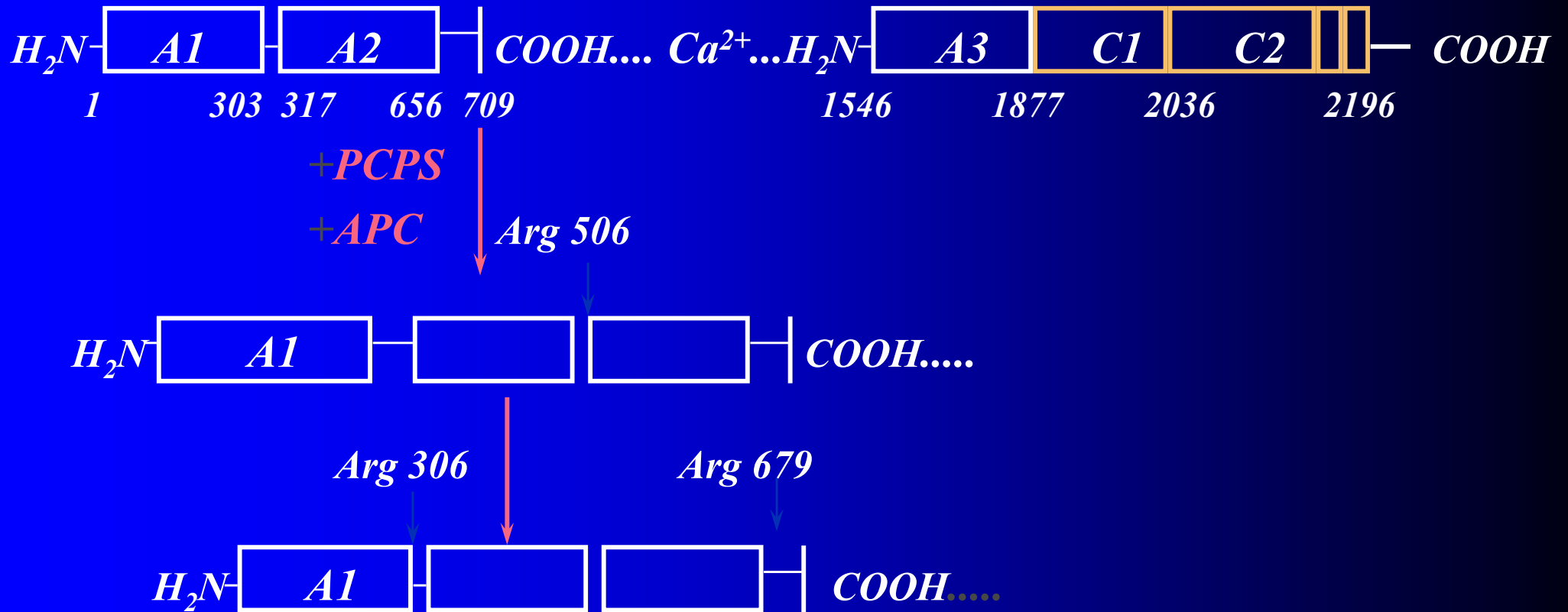
- kavkazská populace 5%
  - TEN bez selekce 20%
  - TEN selekce 40%
- (klinická trombofilie)

*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<br>40-80x              | *4-8x<br>*50-100x  |
| ● v graviditě        | 4,5-16x<br>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 (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

# 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 - časné 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

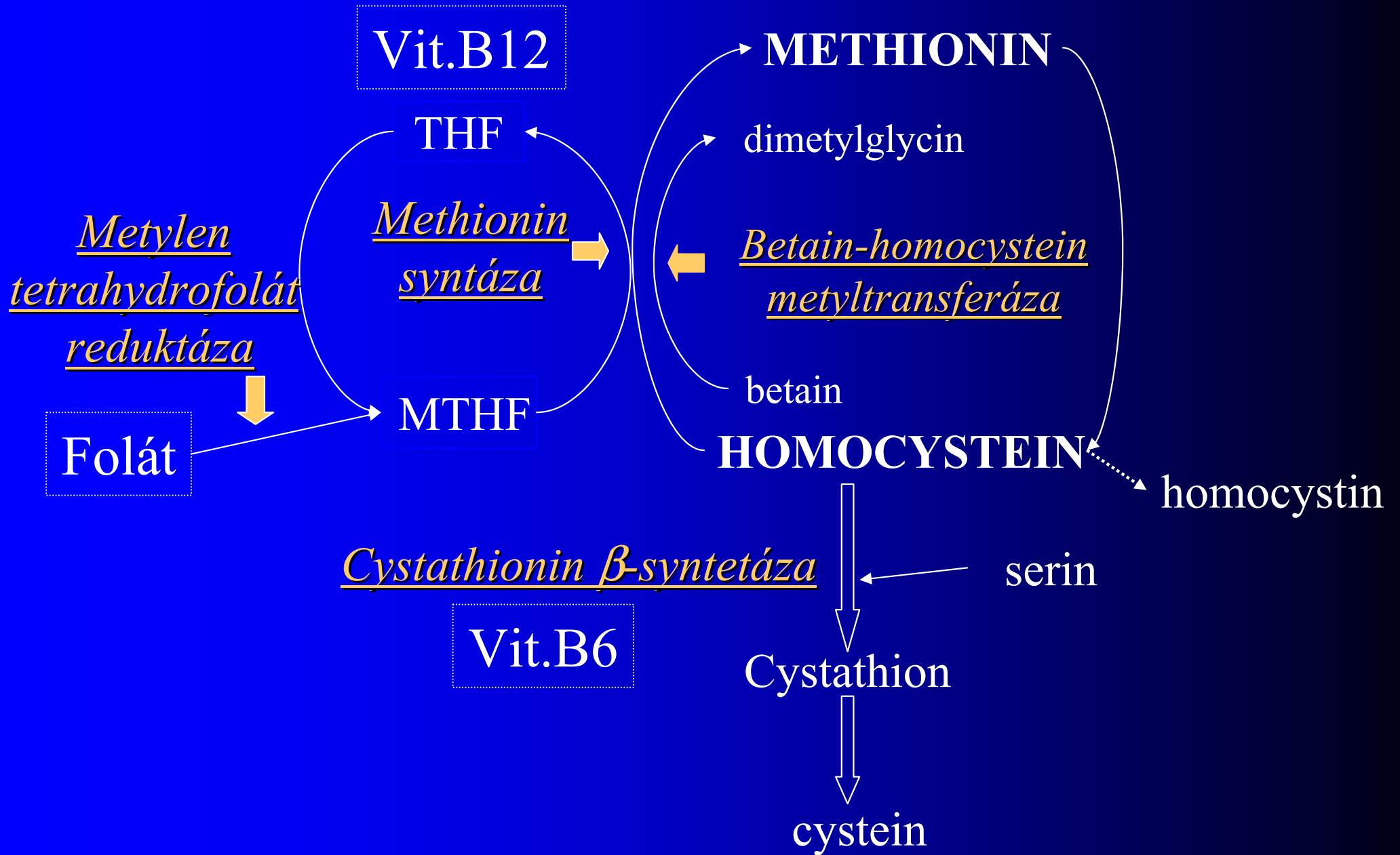
- předpokládá se kombinace vrozené dispozice a vlivu prostředí
- ↑ FVIII
- ↑ homocysteinu
- ↑ fibrinogenu
- HAK a gravidita

# 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

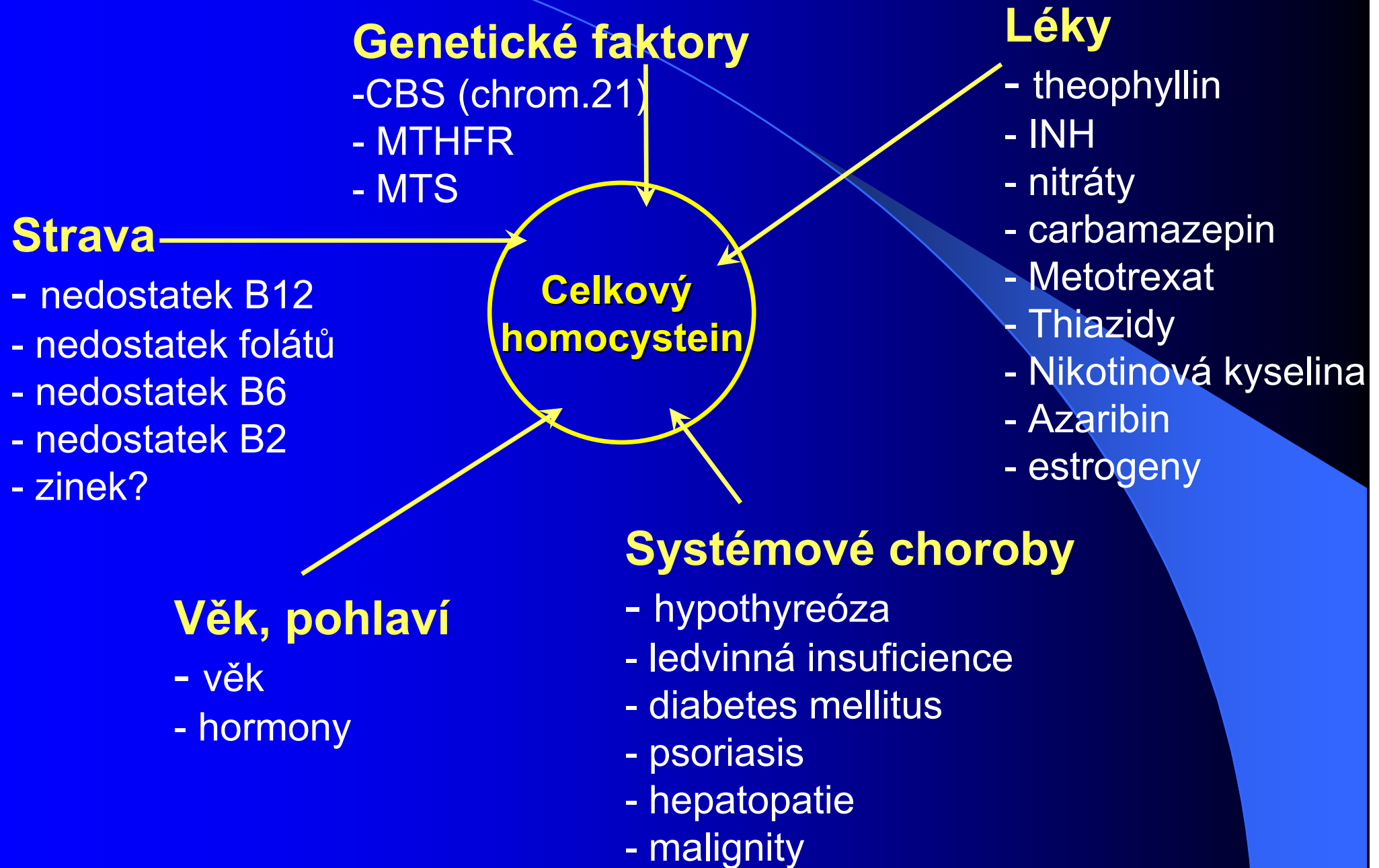
# Těžká hyperhomocysteinémie Homocystinurie

- homozygotní defekt cystathionin  $\beta$ -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>  |
|--|-------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Vysoké</b><br><i>(velké ortopedické, urologické výkony &gt; 40, anam. TEN, extenzivní pánevní a abdominální operace pro malignity)</i>            | <b>40 - 80 %</b>  | <b>10 - 30 %</b>     | <b>1 - 5 %</b>     |
| <b>Střední</b><br><i>(všeobecná chirurgie &gt; 40 let u zákroků &gt; 30', u pac. na p.o. kontracepci (&lt; 40) a urgentní provedení s. Caesarea)</i> | <b>10 - 40 %</b>  | <b>2 - 10 %</b>      | <b>0,1 - 0,8 %</b> |
| <b>Nízké</b><br><i>(malá chirurgie, mladí pacienti, žádné rizikové ff.)</i>  | <b>&lt; 10 %</b>  | <b>&lt; 1 %</b>      | <b>&lt; 0,01 %</b> |

*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**