

# 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 obrat - spotřeba
  - ztráty

## Dle projevů:

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

# Vrozené krvácivé stavy dělení

- 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, protein Z ?

# 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
- specifické vyšetření jednotlivých faktorů či 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

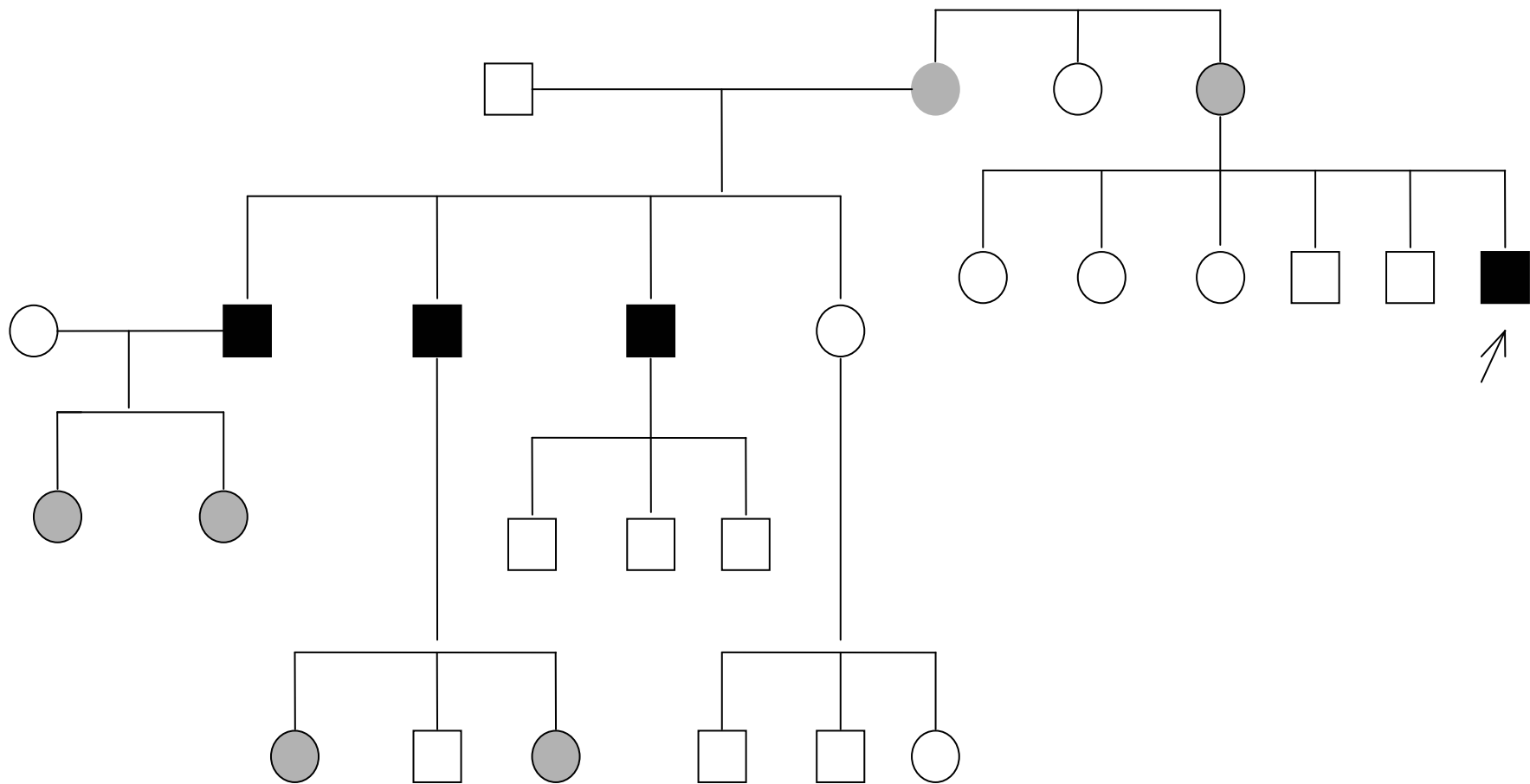
- Sporadický výskyt v rodině (25 - 30%)
  - po generace přenos pouze ženami, tj. bez klinické manifestace
  - nová mutace
- Hemofilie A (FVIII) 1/5000 – 10000 chlapců
- Hemofilie B (FIX) 1/30000-500000 chlapců



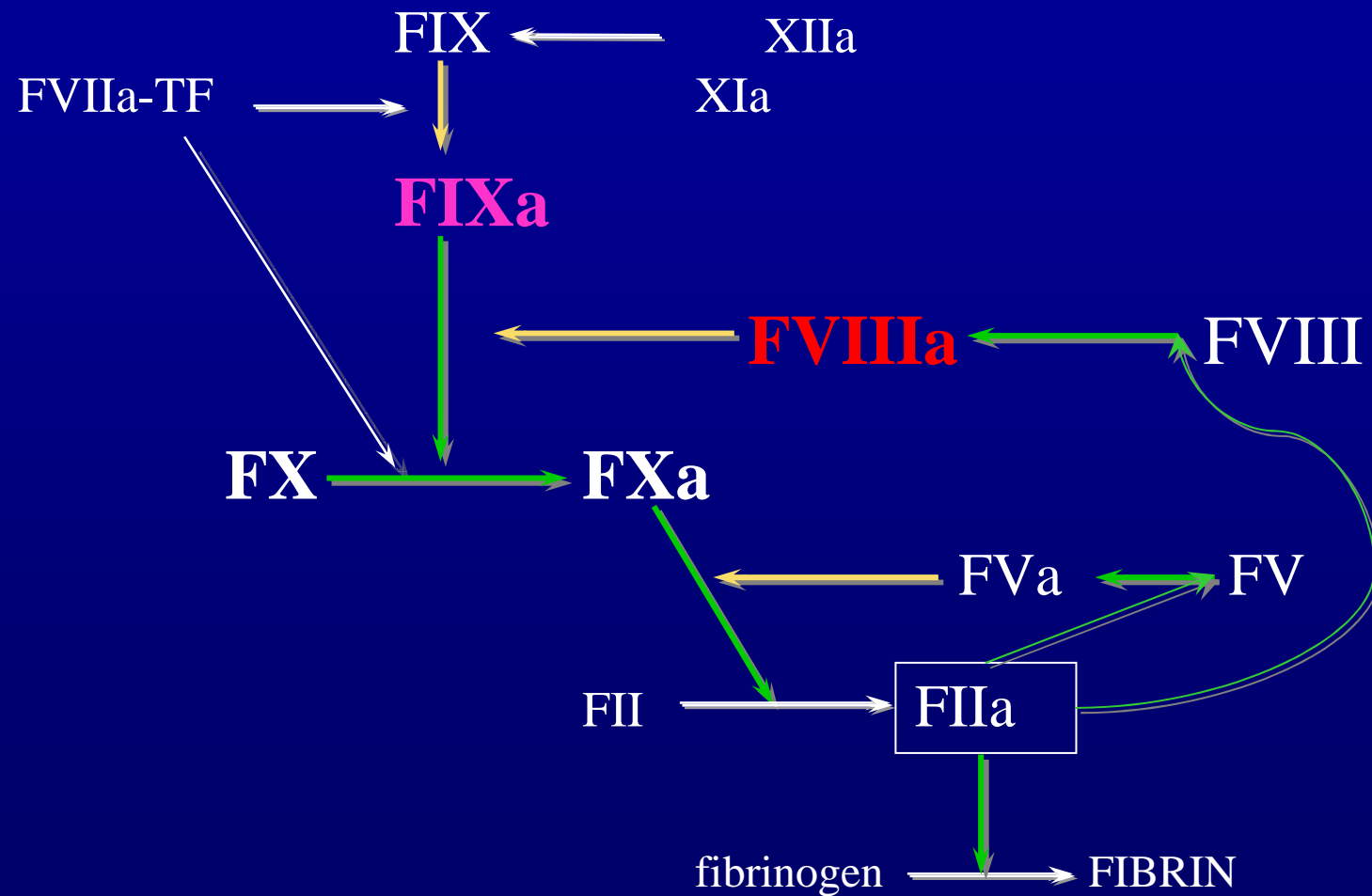
# HEMOFÍLIE A/B - dědičnost

- 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

# Dědičnost hemofílie – X-recesivní (rodokmen)



# Působení FVIII a IX v koagulační kaskádě – TENÁZA



# Hemofilie A, B - diagnostika

- krvácení: - především do kloubů a svalů
  - 50% do 1 roku u těžké hemofilie
  - 70% do 1,5 roku
- 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.v.Willebrand
• aPTT	↑	↑ - N
• PT (Quick)	N	N
• doba krvácení	N	N - ↑ ↑
• stanovení	FVIII	vWF, FVIII

# 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%** **t<sub>2</sub> = 12 h**
- **FIX:C 1 j. / kg vzestup o 1%** **t<sub>2</sub> = 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
  - klinické i radiologické kloubní skóre



# 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"
<ul style="list-style-type: none"><li>• odpověď na podání FVIII</li></ul>	žádná / pomalý vzestup titru	vzestup titru
<ul style="list-style-type: none"><li>• titr inhibitoru</li></ul>	< 5 B.U./ml	> 5 B.U./ml
<ul style="list-style-type: none"><li>• výskyt</li></ul>	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 100 j/kg á 12h
- koncentrát rFVIIa NovoSeven
  - 90-120 µg/kg á 2-3 h. do zástavy krvácení
- DDAVP
- plazmaferéza (s imunoadsorpcí imunoglobulinů)

# Imunotoleranční léčba (ITI - immune tolerance induction)

- **Bonnský protokol**
  - 200 j / kg / den + Feiba 200 j / kg / den
  - úspěšnost 85%
- **Malmö**
  - plazmaferéza s imunoadsorpcí IgG
  - imunosuprese cyklofosfamidem
  - substituce FVIII – vysycení inhibitoru
  - úspěšnost asi 50%
- **low dose** (< 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, protein Z,  $\alpha$ 2AP, PAI, PK,**  
**HMW kininogen**
- zvýšení: - **tPA**

# 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
  - > 45% 5 – 10 let
  - > 40% 6. měsíc – 5 let
  - > 55% 11 – 10 let
- **PS > 15% (Ø35%)**      > 55% po 3. měsíci
- **HClI > 10% (Ø45%)**      > 50% po 6. měsíci

## Zvýšení:

- **α2MG > 100%**      normalizace ve 20 letech



## Vliv gravidity:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF, FIX, FXII, PAI

↓ PS

## Vliv HAK:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF, FIX, FXII, FII, X, XI

↓ PS, AT III

## Vliv zánětu:

↑ Fbg, FV, FVII, FVIII, vWF

↑  $\alpha$ 1AT, PAI, tPA,  $\alpha$ 2MG, Plg

## Vliv fyz. i psych. stresu:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF

↑ tPA

↓  $\alpha$ 2AP, Plg

# 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 $\alpha$  Arg 16 His)
- **Krvácení** 25% (A $\alpha$  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 $\alpha$
- kuagulační fu v normě
- terapie
  - transplantace jater

# Defekty koagulačních faktorů

- **FII** - těžký defekt nepopsán(4-10%)
  - 20 - 40%
  - ↑ aPTT, PT
  - koncentrát protrombin. komplexu, MP
- **FVII** - ↑ PT
  - 10 - 25%
  - koncentrát FVII, rFVIIa, prothr. komplexu, MP
- **FX** - ↑ PT, aPTT
  - 20%
  - získaný u amyloidozy
  - koncentrát protrombin. komplexu, MP

# Defekty koagulačních faktorů

- **FV** – až ¼ kvalitativní defeket
  - ↑ aPTT, PT
  - 25%
  - 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

- **$\alpha$ 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