

# Vrozené trombofilní stavy

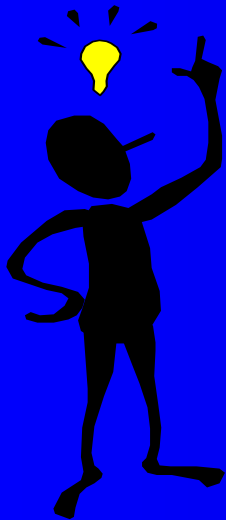
P. Smejkal

# 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 – 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

## Poruchy koagulačních faktorů

- dysproteinemie
    - faktor V Leiden
    - protrombin 20210A
    - dysfibrinogenemie
  - zvýšená hladina
    - faktor VIII
    - faktor IX
    - faktor XI
    - fibrinogenu
    - faktor VIIa
- \* >150% proti <150%



# Trombofílie

## Poruchy přirozených inhibitorů

- AT III
- PC, PS

## Trombofílie – jiná etiologie

- hyperhomocysteinémie
- Lpa

## 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)**

# Hemostatické rizikové faktory a arteriální trombóza

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

## Prokázaný vliv všeobecně (převažují získané příčiny):

- hyperfibrinogenemie
- elevace CRP
- antifosfolipidový syndrom (LAC, ACLA IgG)
- hyperhomocysteinemie

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

- faktor V Leiden
- PT 20210A

# 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	5	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*

*upraveno dle Coopera a Krawczacka*

## Získané příčiny žilní trombózy -klinické

- operace a trauma
- imobilizace
- věk
- nádory, myeloproliferace
- gravidita, šestinedělí, HAK, HRT, hyperstimul. Sy
- infekce

## Získané příčiny žilní trombózy laboratorní nálezy

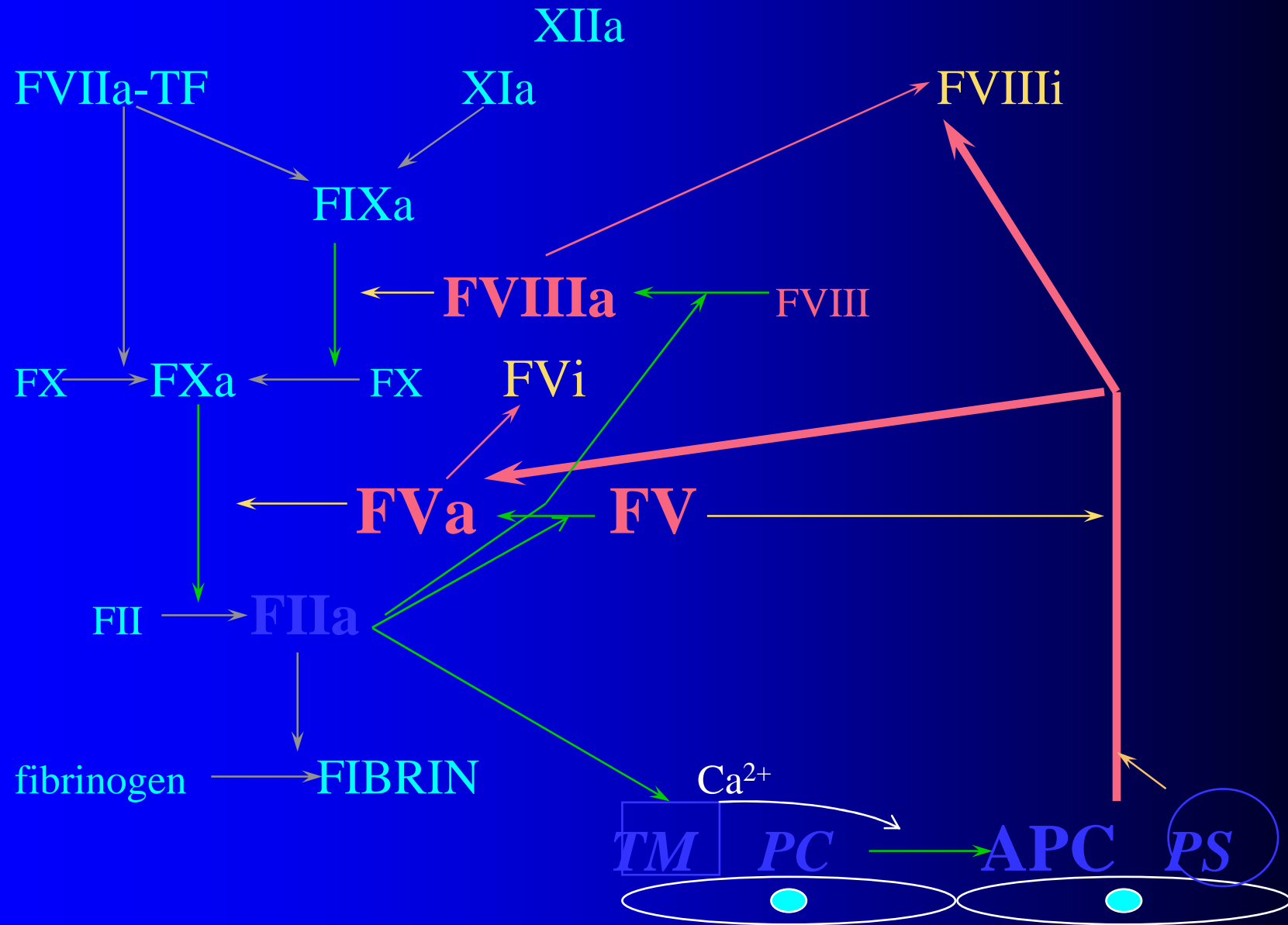
- získaná aPCR
- ACLA + LAC (lupus antikoagulans)
- elevace FVIII a fibrinogenu, dysfibrinogenémie

## 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)

- |                 |                  |
|-----------------|------------------|
| ● <b>Leiden</b> | <b>Arg506Gln</b> |
| ● 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:

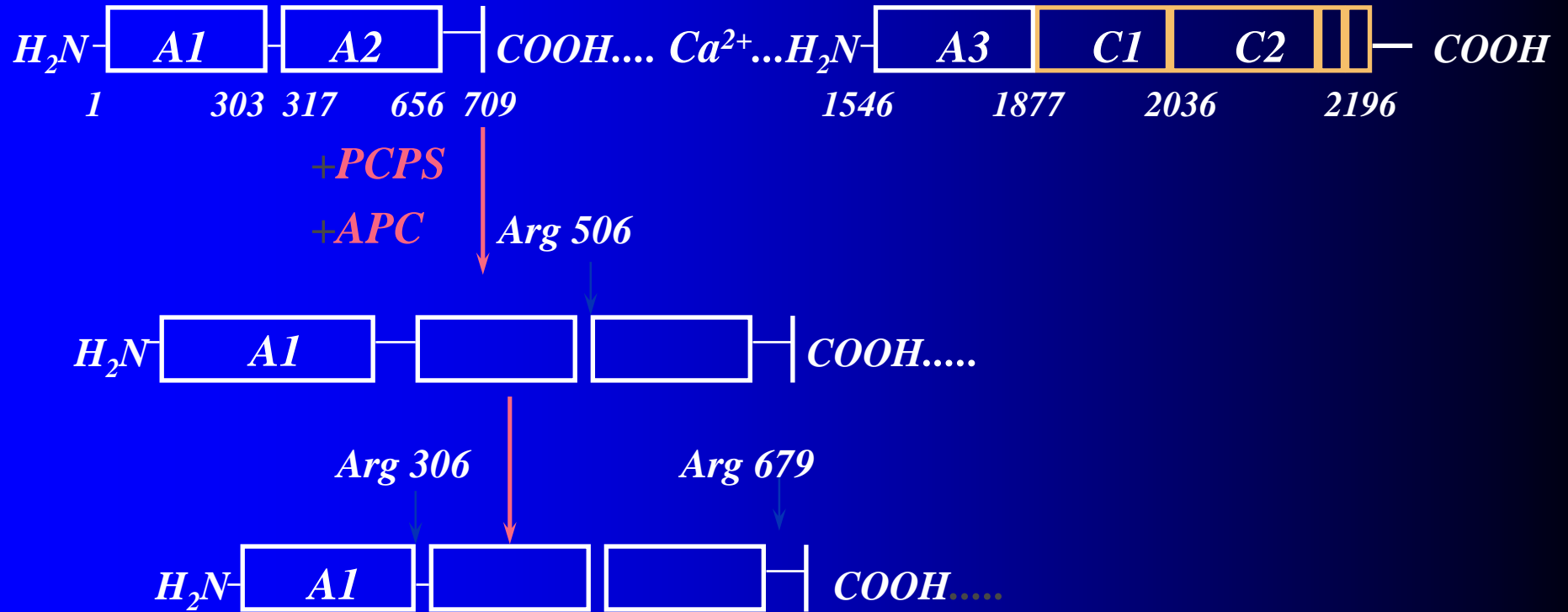
- kavkazská populace 5%
  - TEN bez selekce 20%
  - TEN selekce 40%
- (klinická trombofilie)

*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 nezávislý 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**

**5-6x**  
**50-100x**

- v graviditě

4,5-16x  
41x (homozygoti)

- + HAK III.generace

20-30x (samotná HAK 3-4x)

- + HRT

15x (samotná HRT 2-4x)



# 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; 6,3% 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 \*50-100x**

- v graviditě

heterozygoti s FVL

3x

\*\*10x

\*\*107x

- + HAK III.generace

žilní trombóza CNS

3-16x (samotná HAK 4x)

150x

# 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 popsán 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 přítomnost variant ATIII (funkční)
    - porucha v reakčním místě
    - porucha v místě vazby heparinu
- Klinická manifestace závisí především 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
- 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



# ATIII - 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

# ATIII - vyšetření

- Funkční - inhibiční aktivita
  - na inaktivaci trombinu
  - na inaktivaci faktoru Xa
  - nejužívanější: chromogenní substrát
- Imunologické stanovení
  - EID
- Stanovení AT je nutno opakovat mimo akutní příhodu

# Kdy vyšetřovat ATIII

- 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 vrožených 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:

- 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



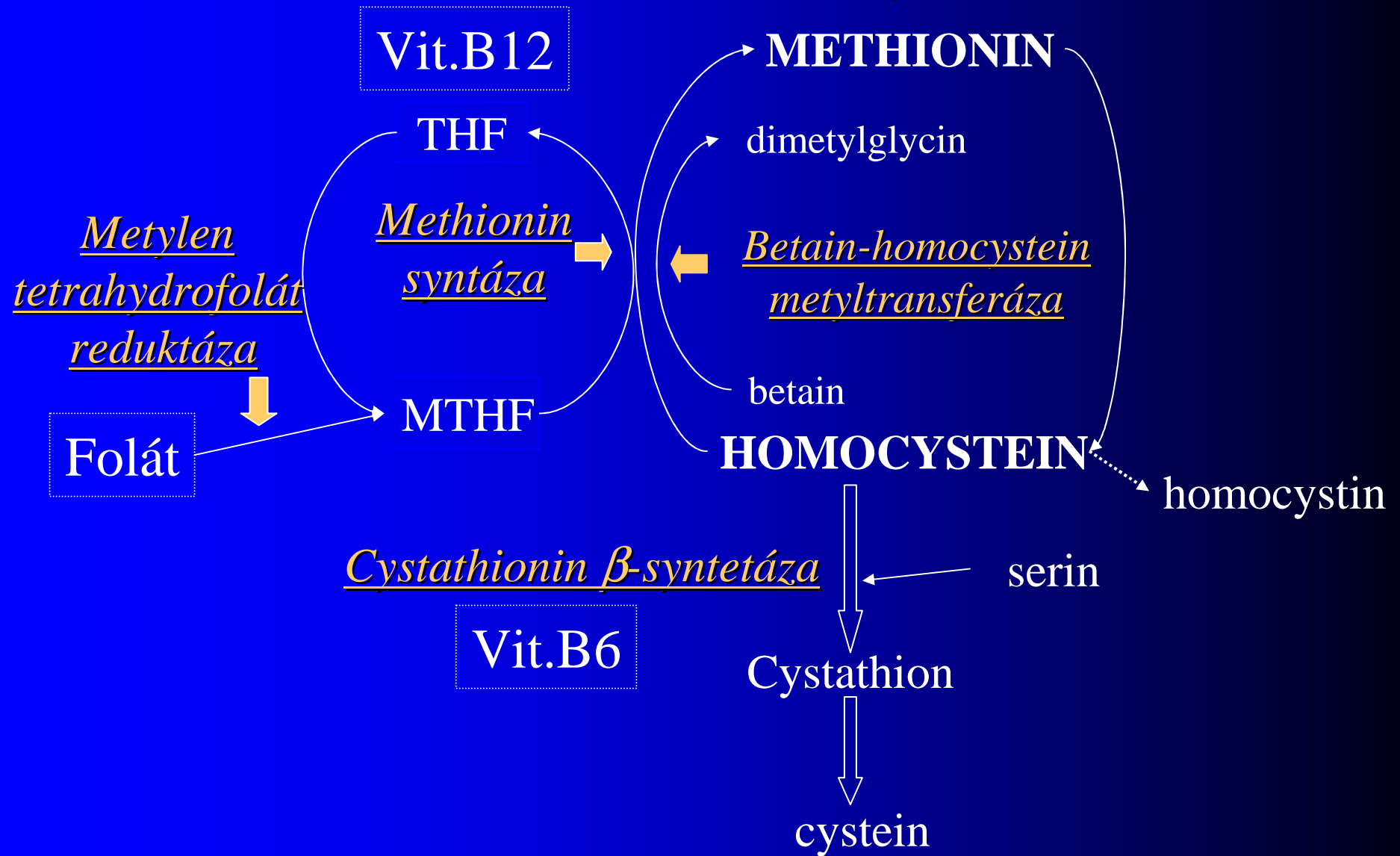
# Smíšené rizikové faktory

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

# 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

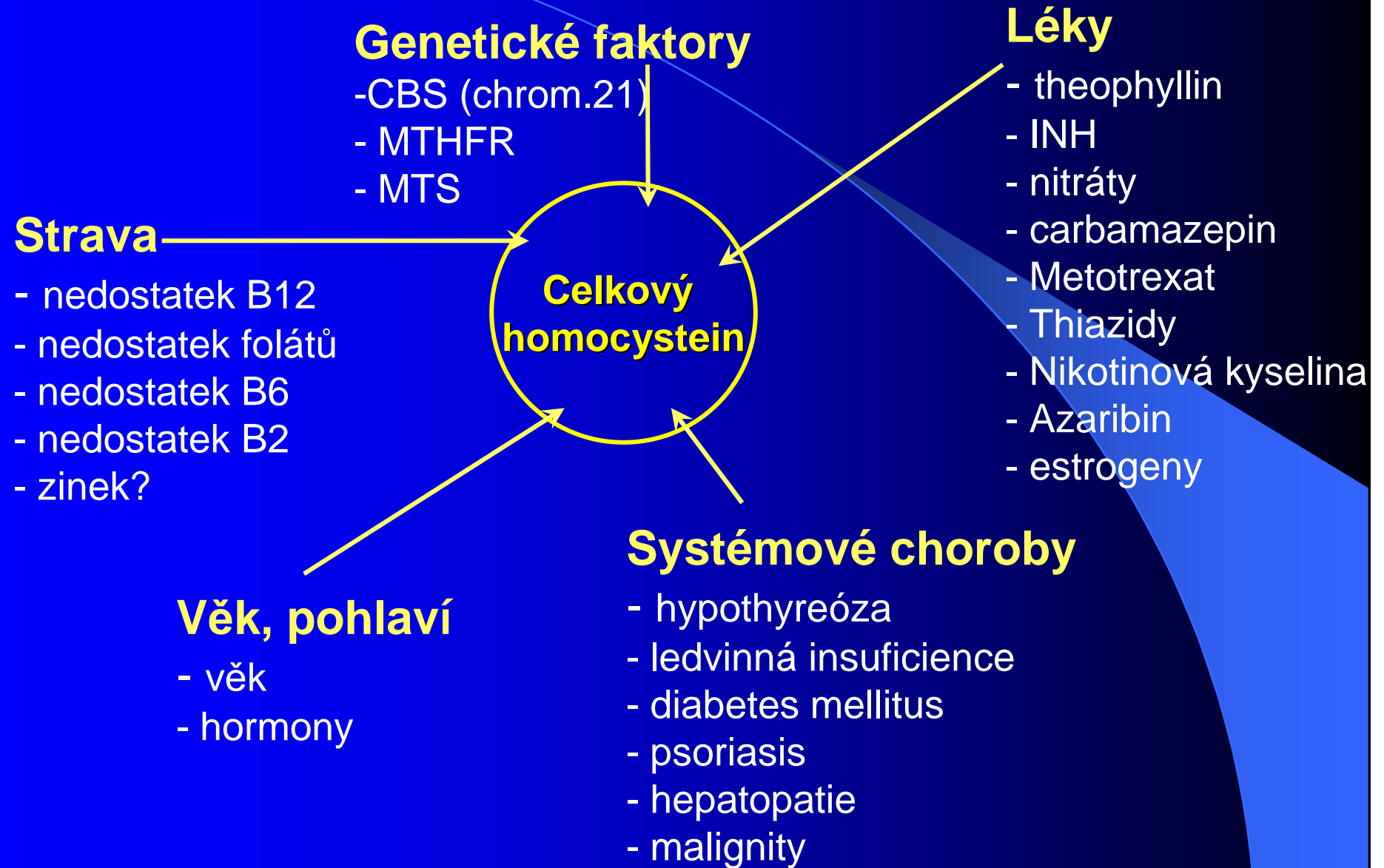
# Těžká hyperhomocysteinémie Homocystinurie

- 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 téměř 4x vyšší riziko**

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
  - 2x vyšší riziko

# Sticky platelet syndrome (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
- 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