

Vrozené poruchy krevního srážení

P. Smejkal
OKH, FN Brno

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 - kvantitativní
 - dysproteinemie - kvalitativní
- 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, 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

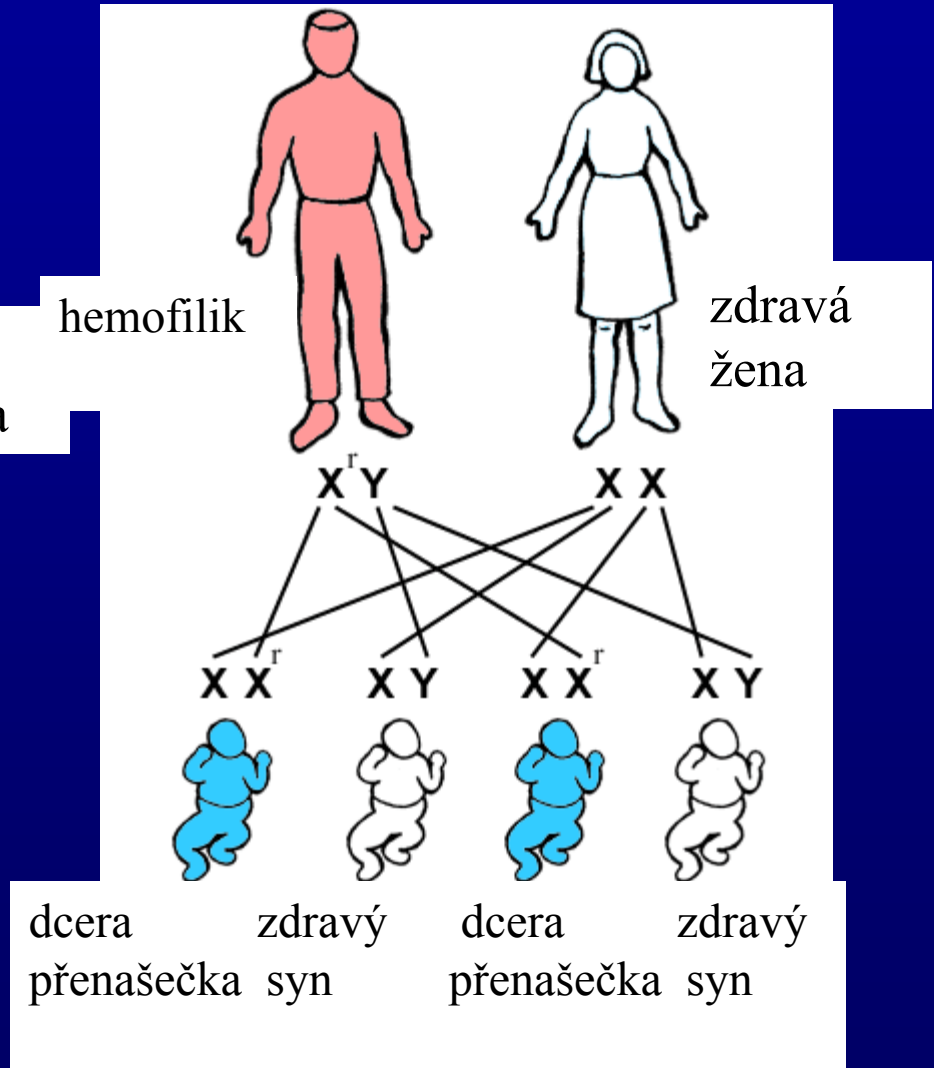
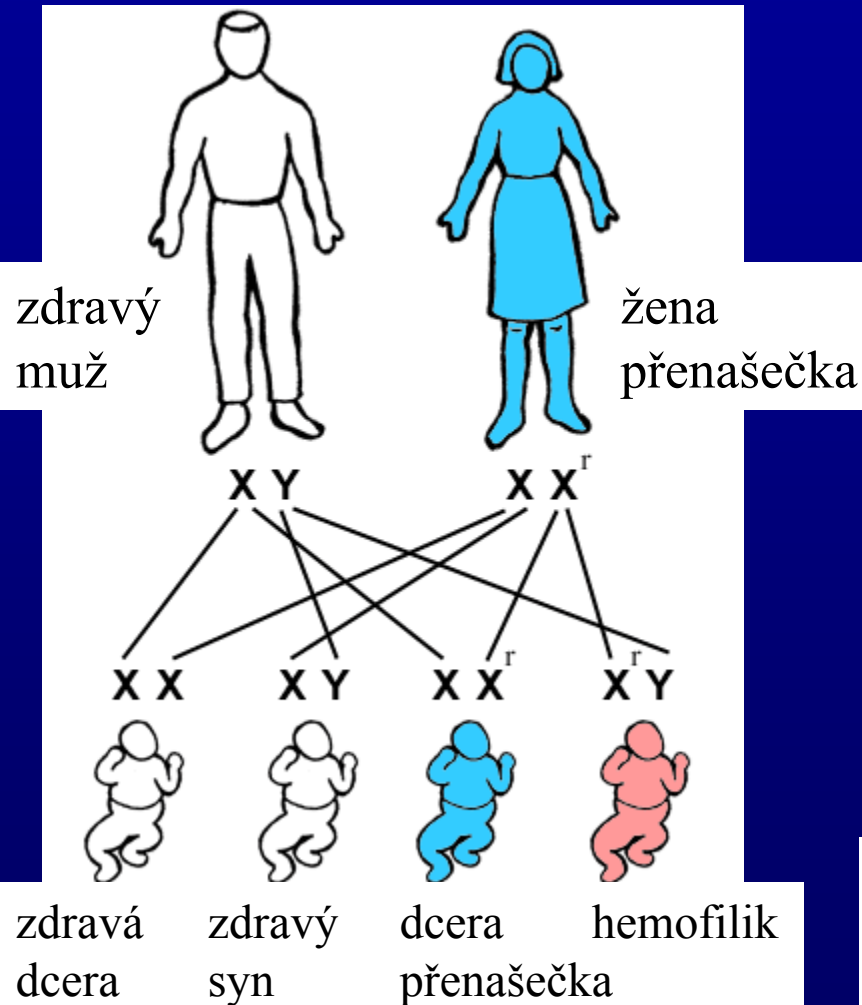
- **počet trombocytů**
 - ověření počtu a morfologie trombocytů
- **aPTT, PT, fibrinogen, (TT, ReT)**
- **doba krvácení, PFA-100, vWF:RCo**
- **specifické vyšetření jednotlivých faktorů**
- **vyšetření trombocytárních funkcí**

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

Hemofilie – pohlavně vázaná dědičnost (X-recesivní)



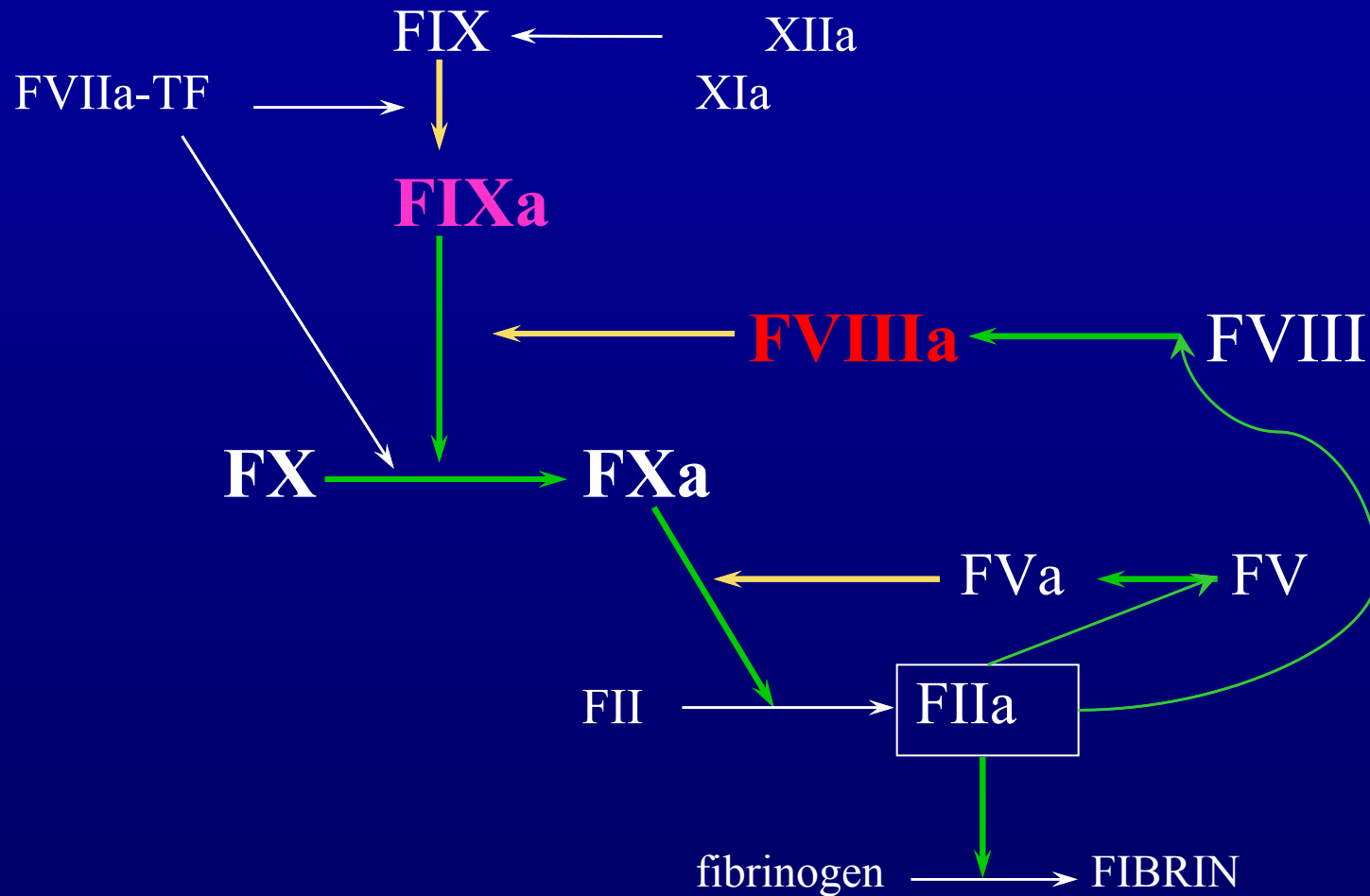
HEMOFILIE - výskyt

- 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

HEMOFILIE 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

HEMOFILIE - diagnostika

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

HEMOFILIE – prenatální diagnostika

- u těžké hemofilie především
- nutnost UZV ověření délky gravidity
- odběr choriových klků 11. – 12. týden
- amniocentéza 14. – 16. týden
- 40% těžké hemofilie A:
 - **inverze v intronu 22**
- izolace fetální DNA z krve matky
 - spolehlivost 96%, od 7.-9. týdne
- preimplantační dg – od stadia 8 buněk

Hemofilie A – léčba: stimulace uvolnění endogenního FVIII

- **DDAVP** - 0,3 μg / kg i.v. á 12 - 24 hod., max. 5 dnů
(150 - 300 μg i. n.)
 - elevace: - **VWF 2- 4x** $t_{1/2}$ 5 - 10 hod.
 - **FVIII 2- 4x** $t_{1/2}$ 8 - 12 hod.
- Výchozí FVIII ≥ 15 %, aby byla šance dosáhnout hemostatické hladiny FVIII 40-50 %

Hemofilie – 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

Hemofilie – léčba krvácení

(WFH – Guidelines for the Management)

není-li omezení	FVIII (FIX)	nedostatek koncentrátů
<ul style="list-style-type: none"> • klouby: <ul style="list-style-type: none"> – 40- 60% 	1 – 2 dny i déle	<ul style="list-style-type: none"> • 10 – 20%
<ul style="list-style-type: none"> • svaly: <ul style="list-style-type: none"> – 40 – 60% 	2 – 3 dny i déle	<ul style="list-style-type: none"> • 10 – 20%
<ul style="list-style-type: none"> • iliopsoas: <ul style="list-style-type: none"> – 80 – 100% (60-80%) – 30 – 60% – profylaxe 	1 – 2 dny dalších 3 – 5 dnů	<ul style="list-style-type: none"> • 20 – 40% (15 – 30%) • 10 – 20%
<ul style="list-style-type: none"> • hematurie: <ul style="list-style-type: none"> – 50% (40%) 	3 – 5 dnů	<ul style="list-style-type: none"> • 20 – 40% (15 – 30%)
<ul style="list-style-type: none"> • hluboké rány <ul style="list-style-type: none"> – 50% (40%) 	5 – 7 dnů	<ul style="list-style-type: none"> • 20 – 40% (15 – 30%)

Hemofilie – léčba krvácení

(WFH – Guidelines for the Management)

	není-li omezení	FVIII (FIX)	nedostatek koncentrátů
• CNS			
	– 80 – 100% (60 – 80%)	den 1 – 7	• 50 – 80% den 1 – 3
	– 50% (30%)	den 8 – 21	• 30 – 50% den 4 – 7
			• 20 – 40% den 8 – 14 až do 21
• GIT			
	– 80 – 100% (60 – 80%)	den 1 – 6	• 30 – 50% den 1 – 3
	– 50% (30%)	den 7 – 14	• 10 – 20% den 4 – 7
• operace			
	– 80 – 100% (60 – 80%)	úvod	• 60 – 80% (50 – 70%)
	– 60 – 80% (40 – 60%)	den 1 – 3	• 30 – 40% den 1 – 3
	– 40 – 60% (30 – 50%)	den 4 – 6	• 20 – 30% den 4 – 6
	– 30 – 50% (20 – 40%)	den 7 - 14	• 10 – 20% den 7 - 14

Hemofilie - zubní extrakce

- **50-100% FVIII:**
 - FVIII 50 j. / kg (za 8 – 12 h. 20 j. / kg)
- **40-80% FIX:**
 - FIX 80 j. / kg (za 12 h. 30-40 j. / kg)
- **+ antifibrinolytikum p.o. 8 - 10 dnů**
 - **Exacyl[®] 3 x 25 nebo 4 x 15-20 mg / kg**
 - Pamba[®] nemá výhodu

Hemofilie - 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
- FVIII/FIX 25 - 50 j./kg 1x týdně
- pokles:
 - život ohrožujících krvácení:
 - **prvně substitute, pak vyšetření (CT CNS)**
 - krvácení do kloubů
 - poškození kloubů, tím i nutnosti ortopedických výkonů

Stárnutí populace - nejčastější problémy

	Dávkování substituce	Nutná hladina FVIII/IX
Léčba ASA	FVIII 25-40 U/kg obden FIX 25-50 U/kg 2-3x týdně	> 1-5%
Duální antiagregace	FVIII 15 U/kg á 12 hod FIX 15 U/kg á 12 hod	> 15-30%
Plná heparinizace, trombolýza	FVIII 40 U/kg + 20 U/kg á 12 h FIX 80 U/kg + 30 U/kg á 12 h	> 80%
Antikoagulace kumariny	FVIII 15 U/kg á 12 hod FIX 15 U/kg á 12 hod	> 15-30%
Trombocytopenie < 30 000 / μ l	FVIII 10 U/kg denně FIX 20 U/kg obden	> 5%
Biopsie včetně JB	FVIII 50 U/kg, FIX 70 U/kg FVIII, FIX 25 U/kg á 12 h	na výkon >70% další 2 (4) dny > 50%

*Mannucci PM. Blood 2009:5256-63

*Schutgens REG. Haemophilia 2009:952-58

*Mauser-Bunschoten EP. Aging with haemophilia 2007

Rekombinantní koncentráty FVIII

▶ Generace:

- ▶ I. s lidským albuminem
- ▶ II. lidské proteiny během výroby (některé s delecí B domény)
- ▶ III. bez styku s lidskými proteiny (některé s delecí B domény)
- ▶ IV. syntetizované lidskými embryonálními buňkami (s delecí B domény)

Prodloužení $t_{1/2}$ koncentrátů FVIII/FIX (FVIII 1,5x, FIX 3-5x):

- ▶ Vázané s Fc fragmentem
 - ▶ FVIII: Elocta[®]
 - ▶ FIX: Alprolix[®]
- ▶ Pegylované
 - ▶ FVIII: Adynovi[®], JIVI[®], Esperoct[®]
 - ▶ FIX: Refixia[®]
- ▶ Fúzované s albuminem
 - ▶ FIX: Idelvion



Hemofilie – genová terapie

Obnovení syntézy FVIII/FIX přenosem jeho genu:

▶ **In vivo:**

- ▶ přímo i.v., i.m., s.c.

▶ **Ex vivo:**

- ▶ do buněk ex vivo a jejich implantace
- ▶ využití HSC, MSC, EPC

Vektory:

▶ **Virové:**

- ▶ retroviry - s.c.: onkogenní riziko
- ▶ adenoviry - i.m.: eliminace imunitním systémem
- ▶ adeno-asociované viry – i.m.: jen menší geny – FIX, FVIII s delecí B-domény

▶ **Jiné způsoby:**

- ▶ liposomy, nanopartikule
- ▶ elektroporace
- ▶ přímá injekce

Schéma genové terapie hemofilie B adeno-asociovaným virem (AAV)

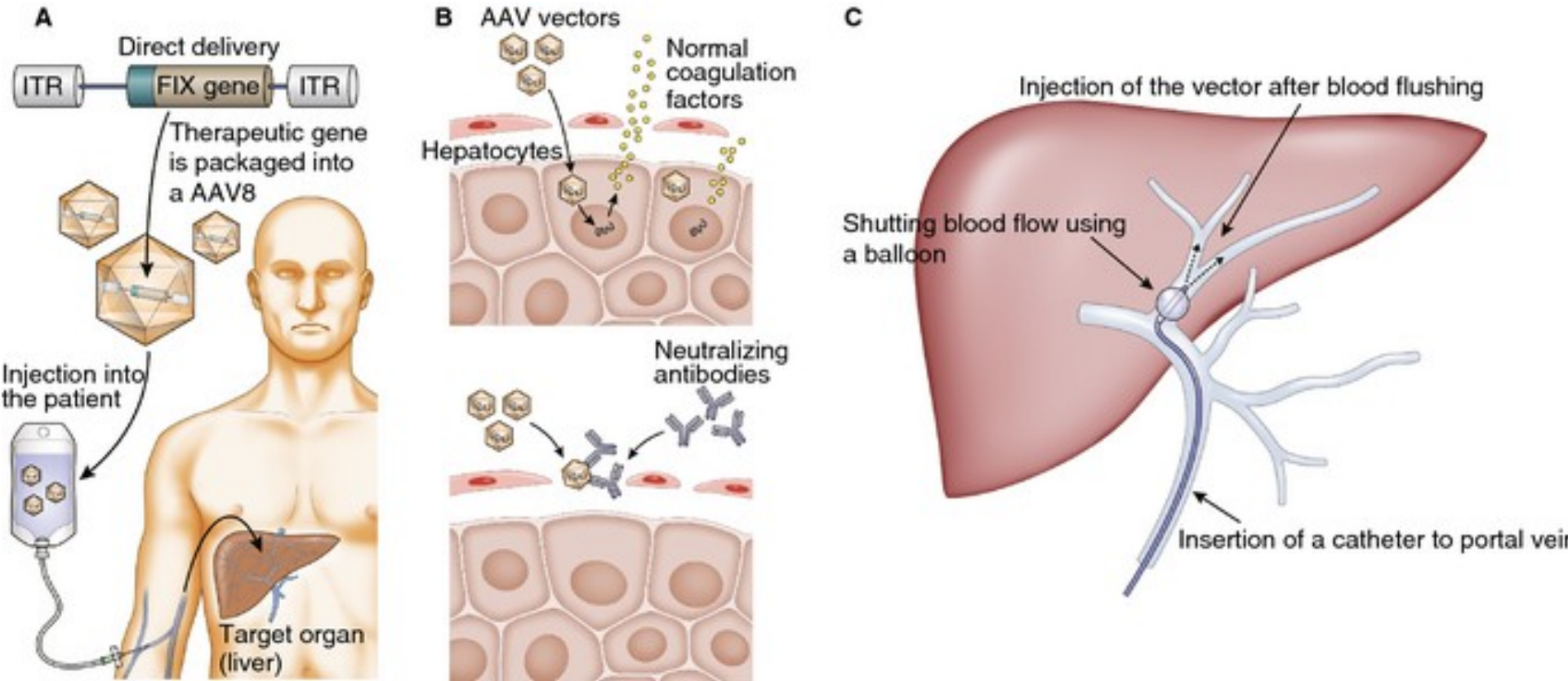
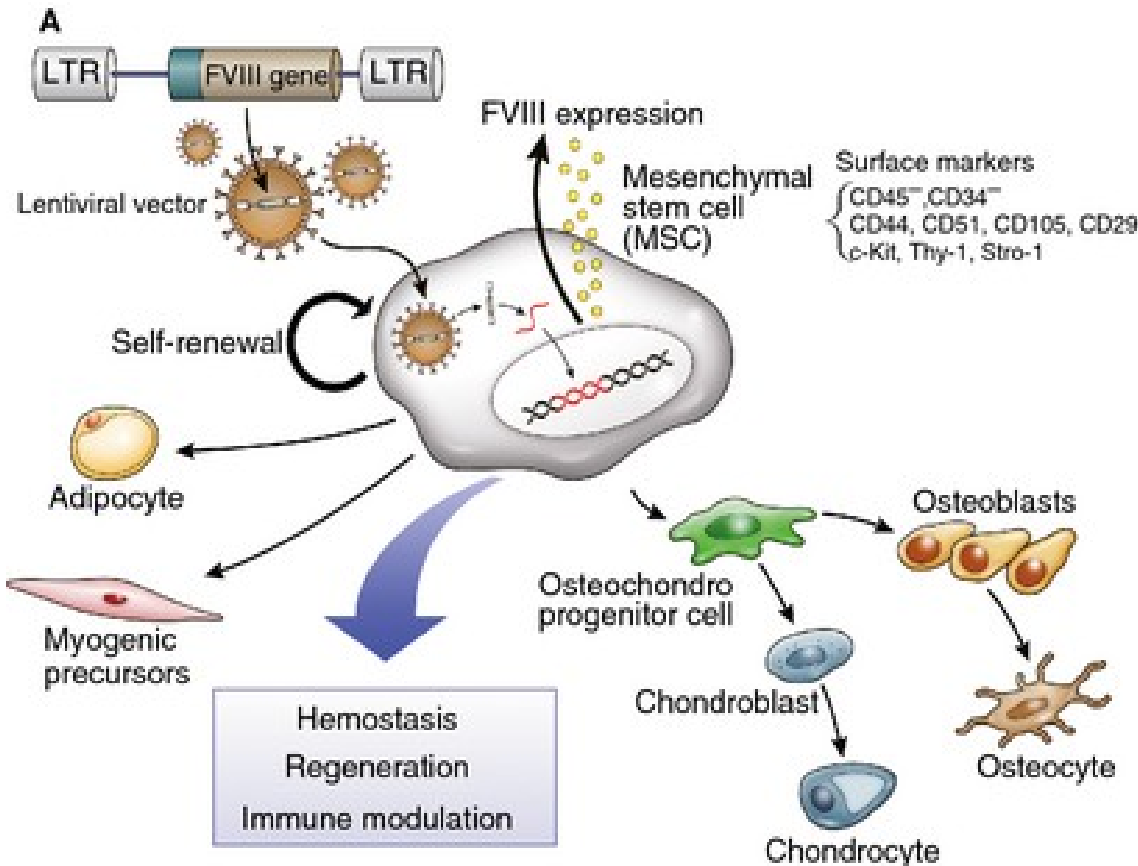


Schéma genové terapie hemofilie A přenosem mesenchymálními buňkami s lentivirem jako vektor



Genová terapie – hemofilie B

- ▶ těžká forma
- ▶ AAV8
- ▶ 1/3 pacientů má neutralizující protilátky
- ▶ desítky pacientů od roku 2011:
 - ▶ 2×10^{11} vg/kg - 2×10^{12} vg/kg
 - ▶ 3-4 roky hladina FIX 1-6%
 - ▶ ↑ JT 6.-12. týden při použití vyšší nálože
 - ▶ destrukce hepatocytů T-lymfocyty
 - ▶ prevence kortikoidy
 - ▶ Padua mutant FIX (p.R338L):
 - ▶ 5-10x vyšší koagulační aktivita
 - ▶ hladina FIX 18-80%
- ▶ Riziko ztráty s obnovou hepatocytů

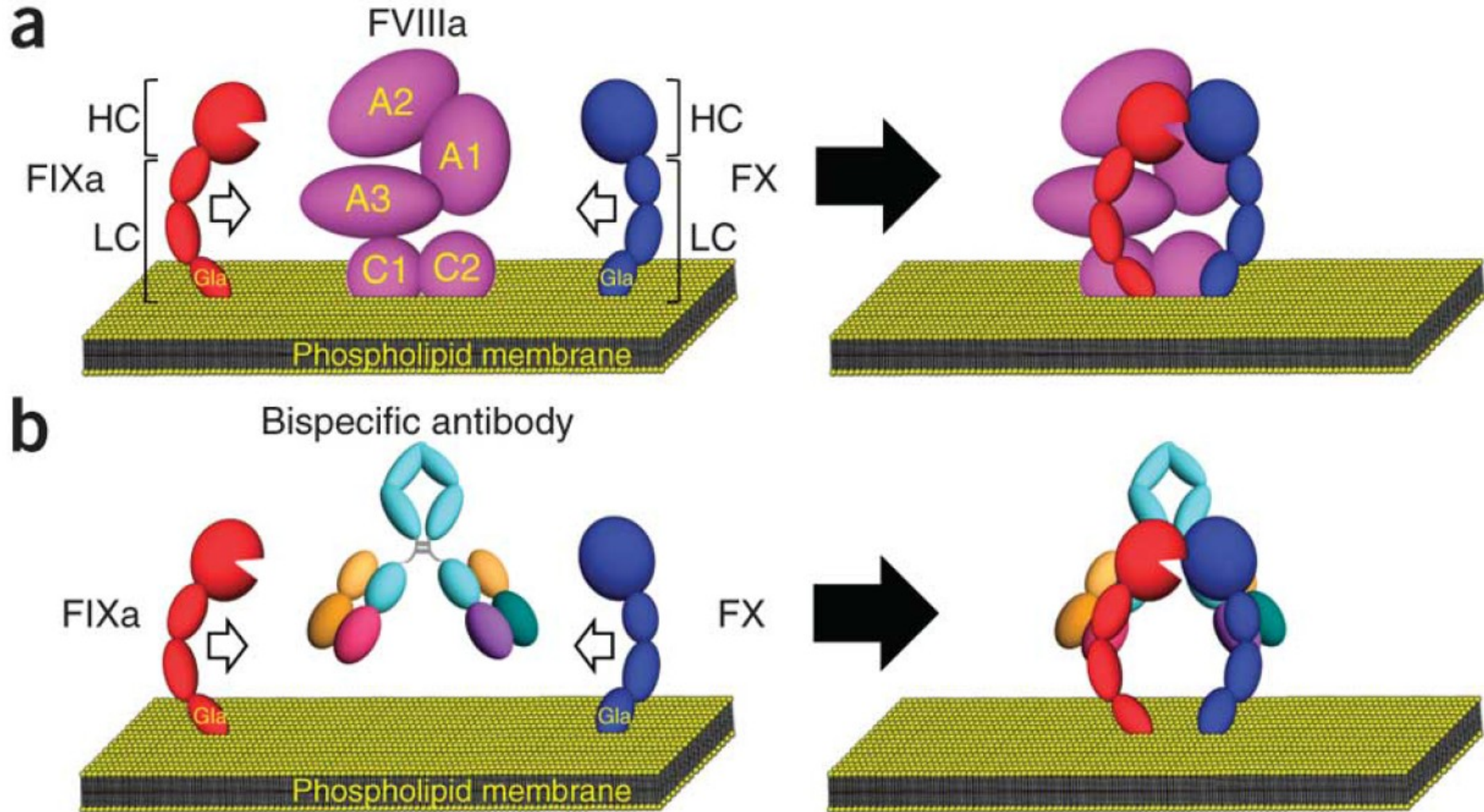
**Dolan G. Eur J Haematol. 2017;99(Suppl.87): 3-9*

**Nathwani AC. Human Gene Therapy 2017;28: 1004-12*

Genová terapie – hemofilie A

- ▶ celý gen 7 kb
- ▶ od roku 2015
- ▶ AAV5, 15 pacientů:
 - ▶ nutnost delece B-domény (4,4 kb)
 - ▶ 7: 6×10^{13} vg/kg: po 1 roce FVIII v normě
 - ▶ 6: 4×10^{13} vg/kg: po 1 roce FVIII v normě 3x, 3x > 5 %
 - ▶ 3: 6×10^{12} vg/kg a 2×10^{13} vg/kg: bez efektu
- ▶ Lentivirus
 - ▶ možnost přenosu i většího genu

Bispecific antibody simulating function FVIII (ACE910, emicizumab)



Emicizumab – volba dávky a cílová hladina

- Dávkování 1x týdně **s.c.**:

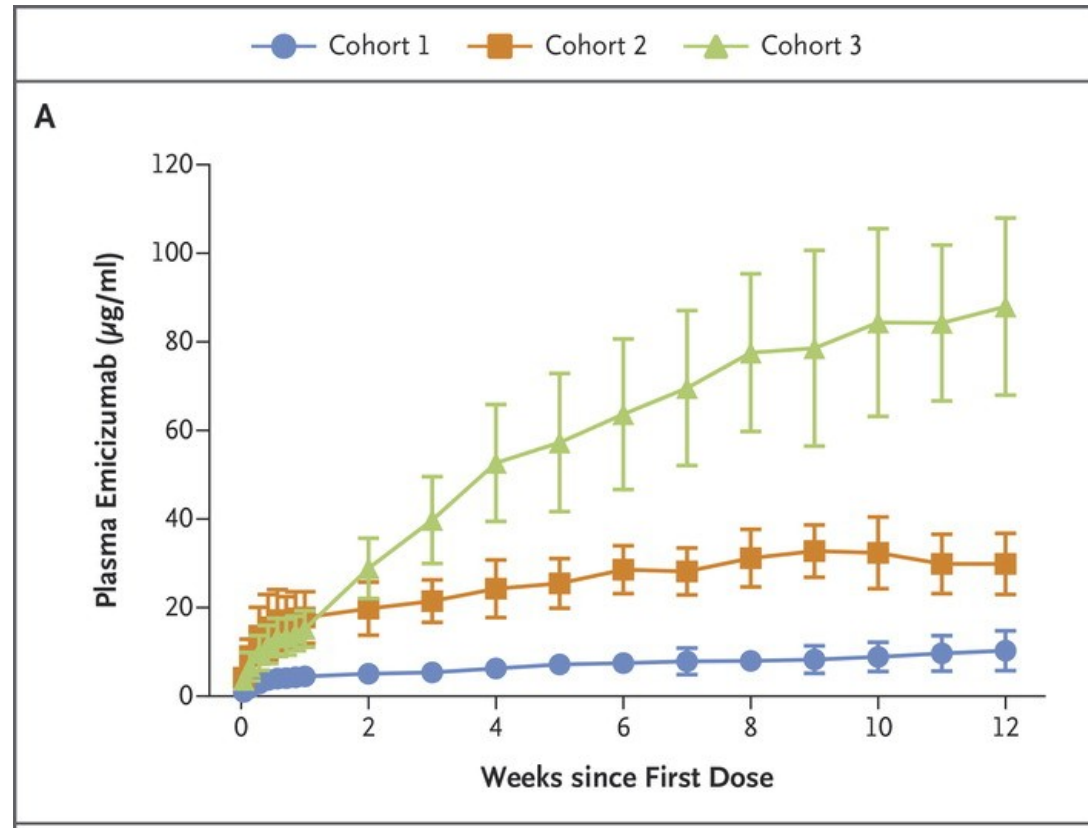
- Skupina 1: 0,3 mg/kg ■
- Skupina 2: 1 mg/kg ■
- Skupina 3: 3 mg/kg ■

„Trough level“ 12. týden:

- 10 µg ~ 3 % FVIII ■
- 30 µg ~ 9 % FVIII ■
- 90 µg ~ 27 % FVIII ■

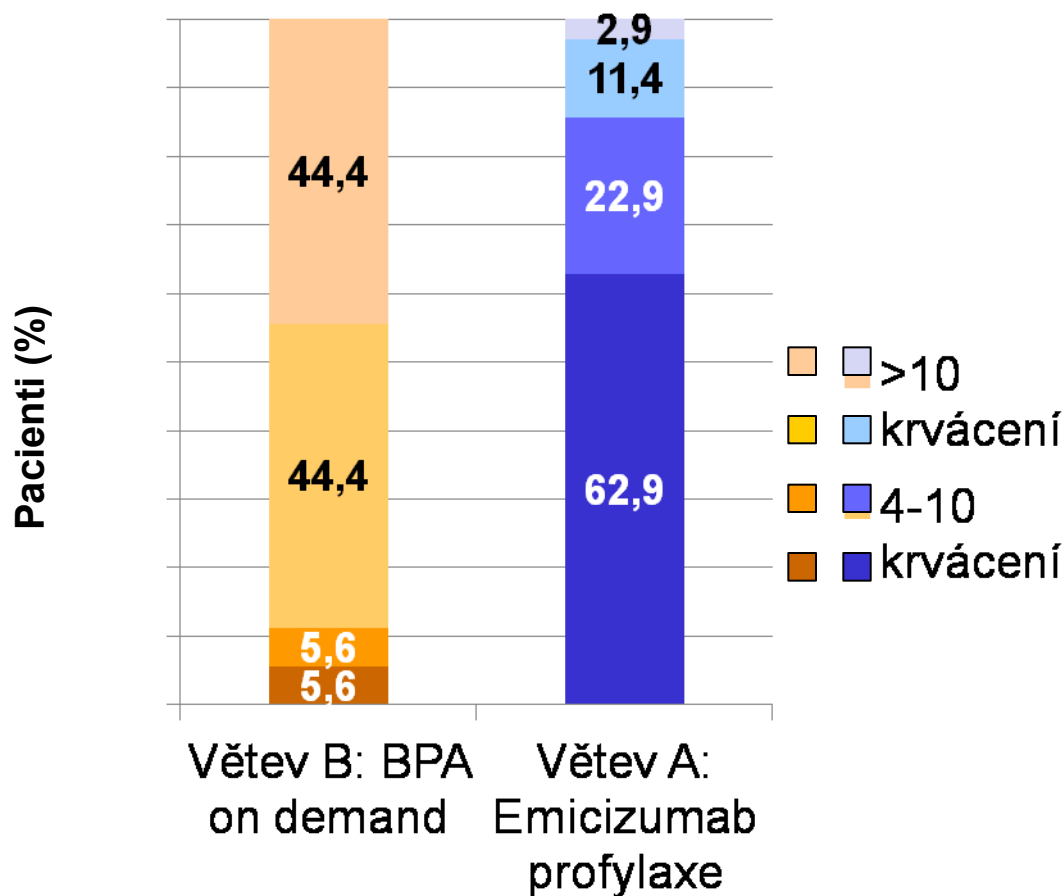
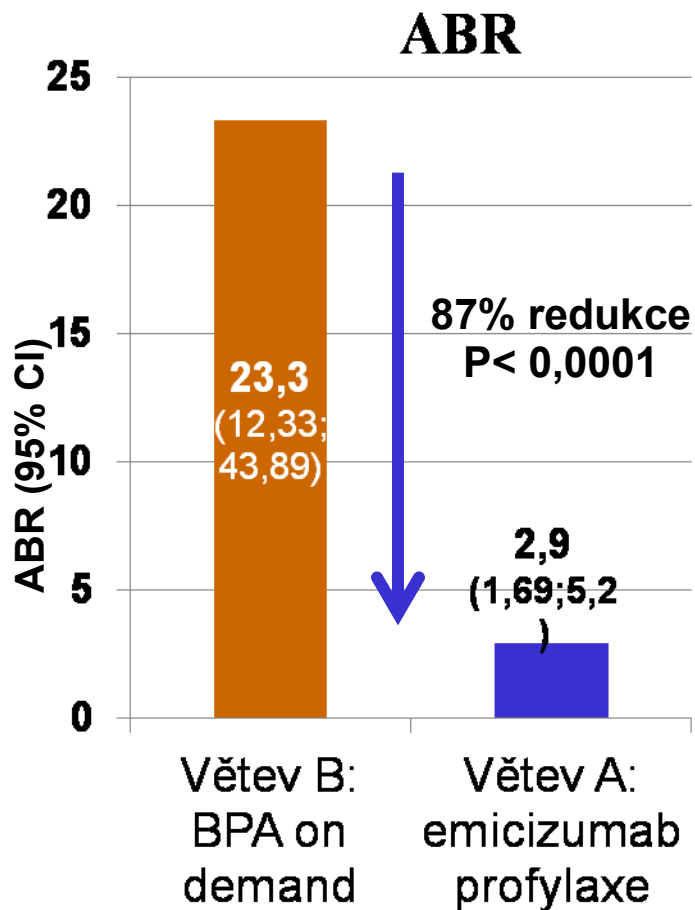
- 30-50 µg ~ 10-15% FVIII

- Doporučená terapie: 3 mg/kg s.c. 1x týdně první 4 týdny,
- dál 1,5 mg/kg 1x týdně nebo 3 mg/kg á 2 týdny nebo 6 mg/kg á 4 týdny



*Shima M. et al. N Engl J Med 2016;374:2044-53

Počet krvácení ročně (ABR) větev A vs větev B



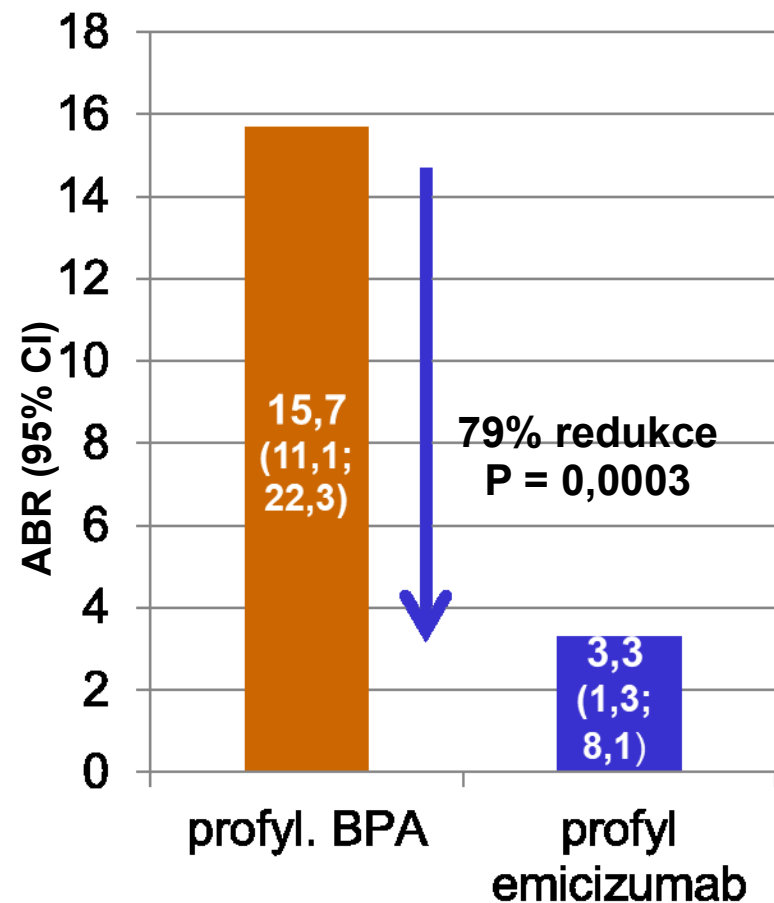
Median: 18,8 0

*Oldenburg J et al. ISTH, 2017

Intraindividuální porovnání

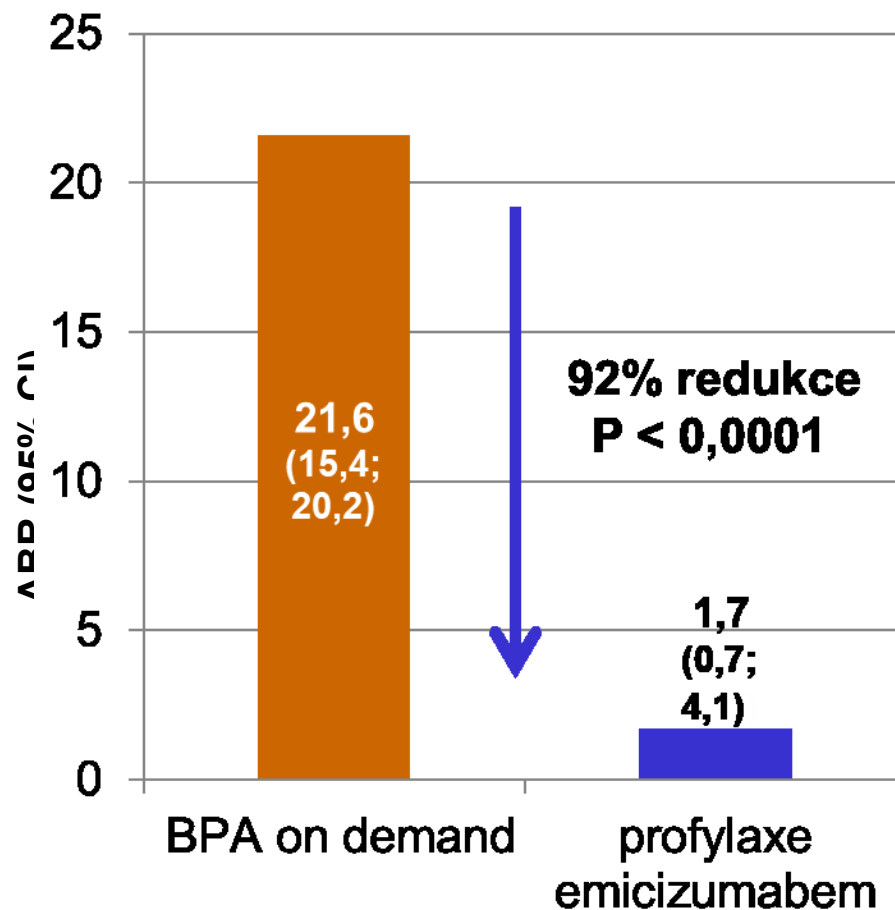
Větev C:

ABR



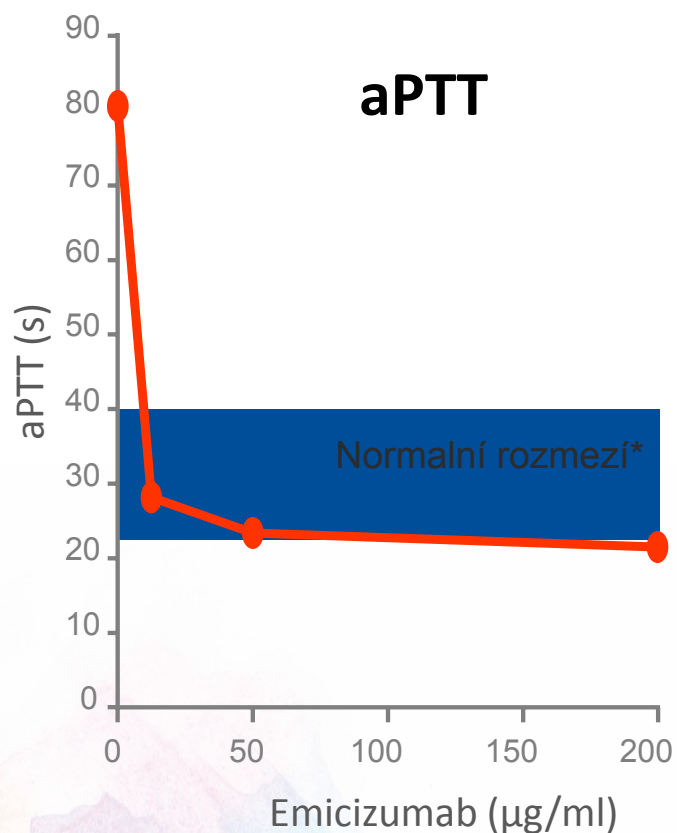
Větev A:

ABR



*Oldenburg J et al. N Engl J Med 2017;377:809-18

Emicizumab silně ovlivňuje aPTT



● Plazma od pacienta s hemofilií se zvyšujícím se množstvím emicizumabu

*Normální rozmezí závisí na místním vybavení, ale obvykle se pohybuje mezi 22–40 s

Calatzis A et al. ISLH 2017 (presentation)

- V testu aPTT je aktivace FVIII krok, který určuje rychlost, ovšem emicizumab k napodobení kofaktorové funkce FVIII nepotřebuje aktivaci
- Pacient léčený emicizumabem bude mít normální výsledek testu aPTT při plazmatické hladině léku 2–5 µg/ml a vyšší, od 10 µg/ml může být aPTT i zkrácené. *Ve studii HAVEN 1 a HAVEN 3 byla stanovena trough level emicizumabu kolem 50 µg/ml (účinná je >25–30 µg/ml)*
- **Normální rozmezí výsledků aPTT u pacienta léčeného emicizumabem neodráží skutečný stav koagulace a může být chybně interpretováno**
- **aPTT lze použít ke screeningu neutralizujících protilátek proti emicizumabu**

Přehled vlivu emicizumab na testy aktivity FVIII

Emicizumab dosahuje kratšího aPTT, než je tomu při normální aktivitě FVIII, protože FVIII potřebuje delší čas na to, aby byl aktivován trombinem, zatímco emicizumab nikoliv^{1,2}

Standardní test		Výsledek u pacientů s emicizumabem
aPTT	➡	Nadměrná aktivita: normalizace nastává již při velmi nízkých koncentracích emicizumabu
Jednofázivý test aktivity FVIII (dle aPTT)	➡	Nadměrná aktivita: normalizace nastává již při velmi nízkých koncentracích emicizumabu
Chromogenní test aktivity FVIII (hovězí složky: Siemens, etc.)	➡	Necitlivý na emicizumab (emicizumab neurychluje tvorbu FXa z hovězího FIXa), lze ale použít k měření endogenní hladiny FVIII a hladiny FVIII po infúzi
Chromogenní test aktivity FVIII (lidské složky: Hyphen BIOPHEN ^{®*})	➡	Citlivý na emicizumab³

1. Monroe DM, Hoffman M. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:41–8
2. Kitazawa T et al. Nat Med 2012;18:1570–74
3. Adamkewicz J et al. Hemostasis & Thrombosis Research Society – 2017 Scientific Symposium

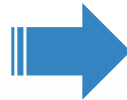
Přehled vlivu emicizumabu na stanovení inhibitoru

Emicizumab spouští koagulaci specificky s lidským FIXa and FX, ale nikoliv s hovězím FIXa a FX

Standardní test

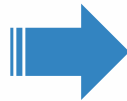
Výsledek u pacienta na emicizumabu

Všechny testy Bethesda využívající jednofázové metody stanovení FVIII



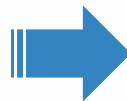
Falešně negativní: emicizumab spouští koagulaci cestou lidského FIX a FX v lidské plazmě, bez ohledu na přítomnost inhibitorů FVIII

Chromogenní test Bethesda (lidské faktory)



Falešně negativní: protože používá chromogenní test FVIII s humánními proteiny, test je přítomností emicizumabu ovlivněn

Chromogenní test Bethesda (bovinní faktory)^{1,2}

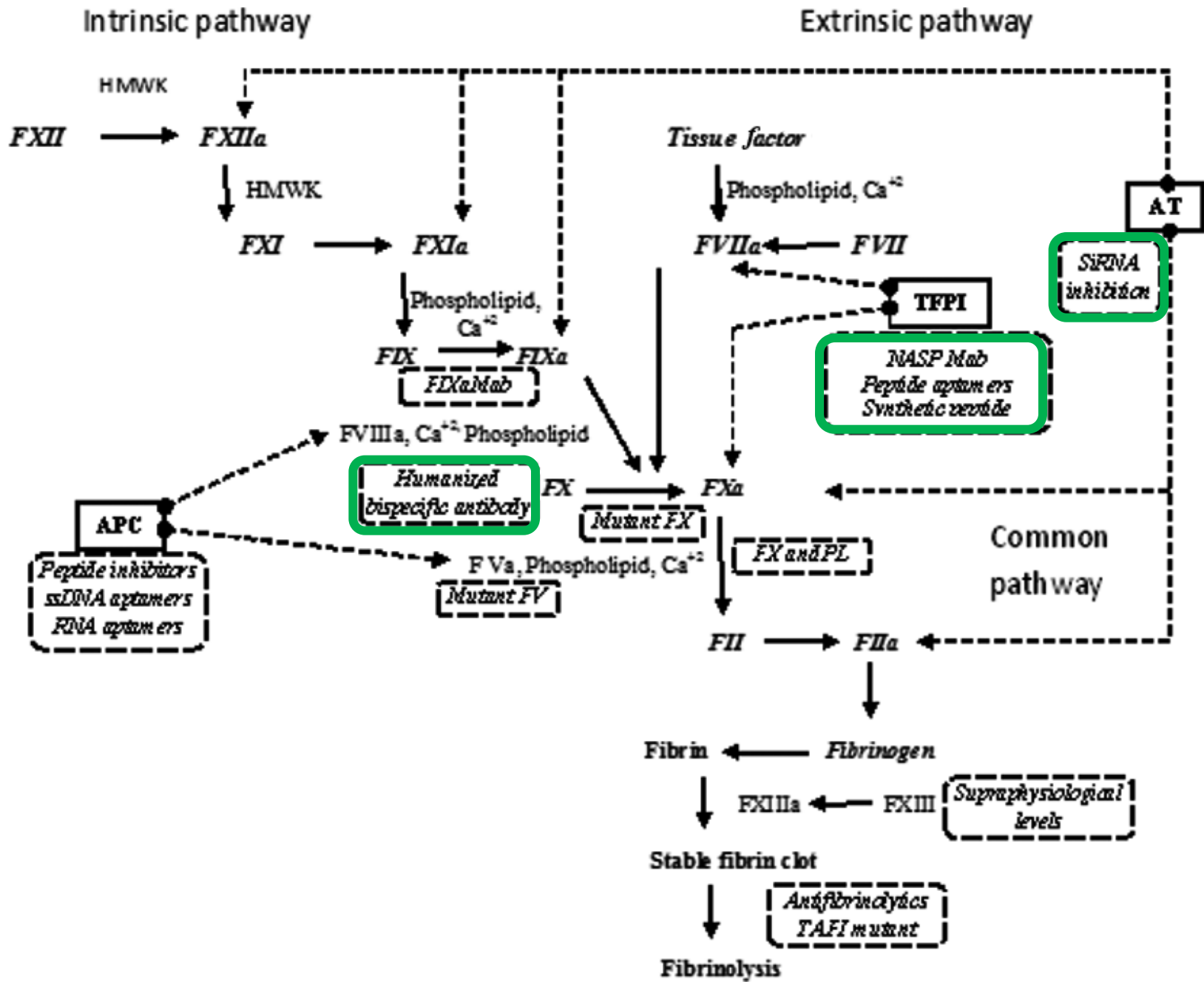


Není narušen přítomností emicizumabu, protože používá chromogenní test FVIII s hovězím proteinem, který není přítomností emicizumabu ovlivněn

1. Miller CH, et al. J Thromb Haemost 2013;11:1300–9

2. Miller CH, et al. Am J Hematol 2015;90:871–6

Možnosti nesubstituční terapie hemofilie



HEMOFILIE - 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

HEMOFILIE - 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

HEMOFILIE – inhibitor - léčba krvácení

- koncentráty lidského FVIII (< 5 BU/ml)
- koncentráty aktivovaných faktorů protrombinového komplexu (FVIIa, FII, FIX, FX) **FEIBA**[®]
 - do 200 IU/kg/den i.v.
- koncentrát rFVIIa **NovoSeven**[®]
 - 90 µg/kg i.v. á 2-3 hod
- **Hemlibra**[®] (emicizumab):
 - k profylaxi 1,5 mg s.c. 1x týdně
- plazmaferéza (s imunoadsorpcí imunoglobulinů)
 - historicky

Imunotoleranční léčba (ITI - immune tolerance induction)

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

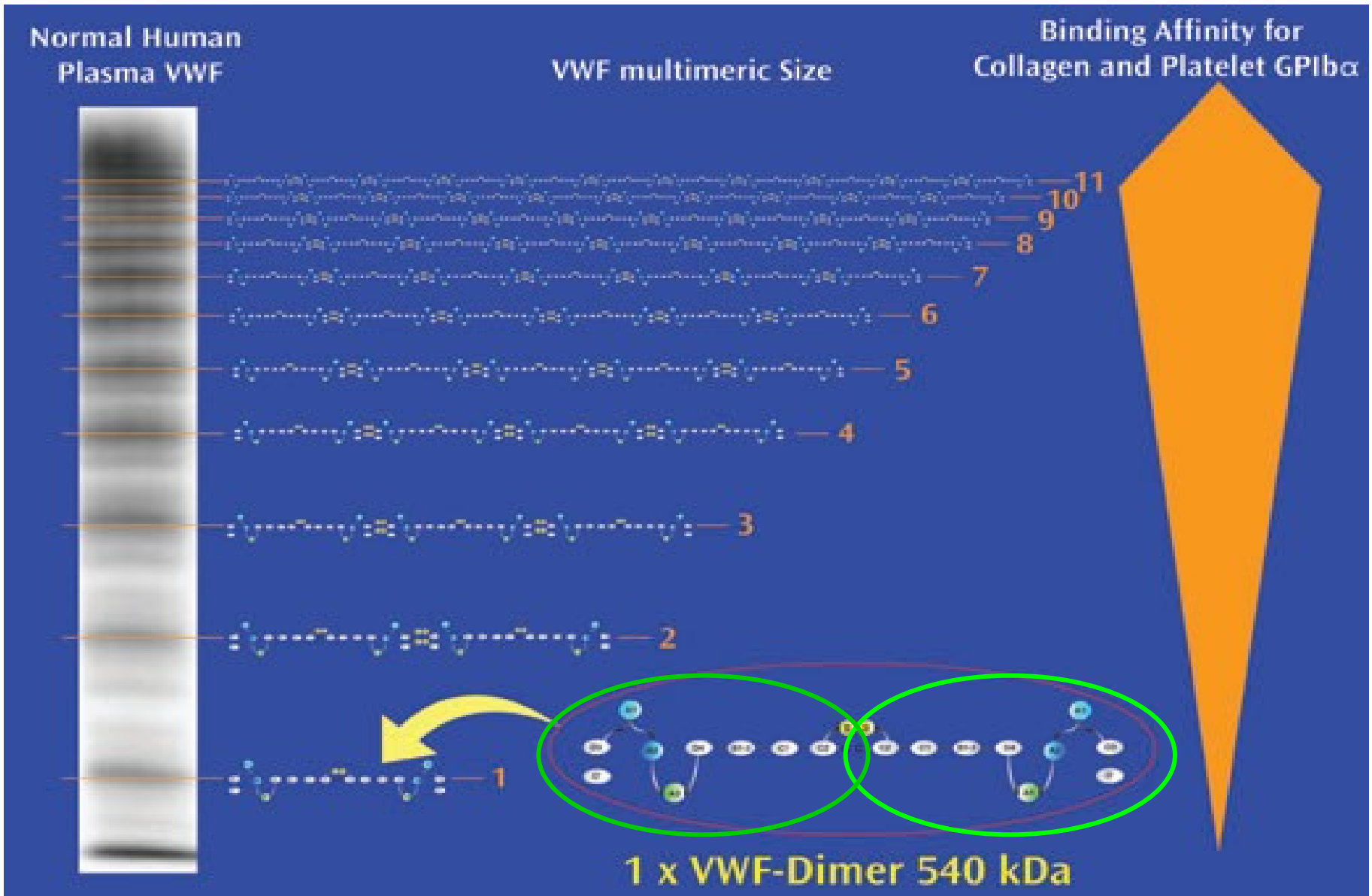
Von Willebrandova choroba

- je krvácivá choroba způsobená vrozeným defektem koncentrace, struktury nebo funkce von Willebrandova faktoru

von Willebrandův faktor

- je adhezivní glykoprotein o 2050 AMK
- tvořen v endotelu a megakaryocytech
- uvolňován
 - do subendotelu
 - intraluminálně
- štěpen metaloproteázou ADAMTS13
 - Tyr 1605 – Met 1606
- hraje klíčovou roli v primární hemostáze i koagulaci
- uspořádán do multimerů od 500 kDa až po 20 000 kDa
 - délka až 1,3 μm (průměr trombocytu)
- cirkulující VWF se váže s FVIII

Multimerní struktura VWF – korelace s elektroforézou



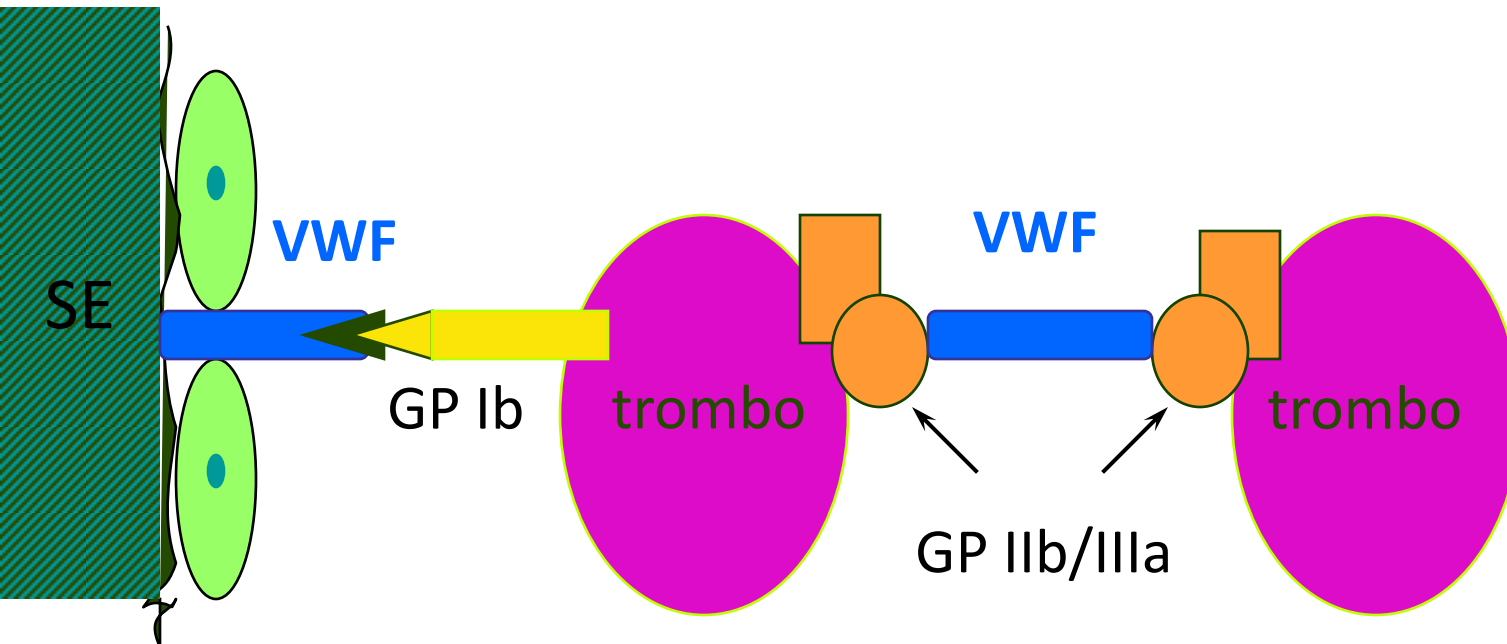
*Reininger AJ. Haemophilia 2008;14 (Suppl.5):11-26

Von Willebrandův faktor

- funkce v primární hemostáze

(multimery o vysoké molekulové hmotnosti)

- adheze trombocytů k subendotelovým strukturám prostřednictvím GP Ib (výhradně nad $800-1000 \text{ s}^{-1}$)
- agregace vazbou na aktivovaný GP IIb/IIIa



Von Willebrandův faktor

- funkce v koagulaci

(multimery všech molekulových hmotností)

- váže a stabilizuje FVIII:
 - ochrana FVIII před proteolytickou degradací
- lokalizuje FVIII v místě poruchy cévní stěny

Schéma funkce VWF v primární hemostáze



Klidový stav $35 \text{ Dyn/cm}^2 = 875 \text{ s}^{-1}$

**Reininger AJ. Haemophilia 2008;14 (Suppl.5):11-26*



**Siedlecki ChA. Blood 1996;88:2239-50*

von Willebrandova choroba - diagnostika

Typ 1 - lehký proporcionální defekt (AD)
vWF:RiCof, vWF:Ag, FVIII:C (70 - 75%)

Typ 2 - vWF:RiCof / vWF:Ag < 0,7 (2A, B, M)
(AD, 20 - 25%)

2A - chybění vysokomolekul. multimerů vWF

2B - vyšší afinita vWF ke GP Ib

2M - porucha struktury multimerů vWF

2N - jako hemofilie A, ale dědičnost AR

Typ 3 - nízké hladiny vWF, FVIII:C < 5% (AR, < 5%)

Diagnostika vWCH - screening:

senzitivita

- trombocyty (↓typ 2B) _____
- aPTT 30%
- doba krvácení < 40%
- **PFA-100** 79-100%
- KT ? _____
- osobní anamnéza krvácivých projevů :
 - slizniční krvácení a hematomy
 - potraupatické a perioperační (zubní extrakce)
- rodinná anamnéza

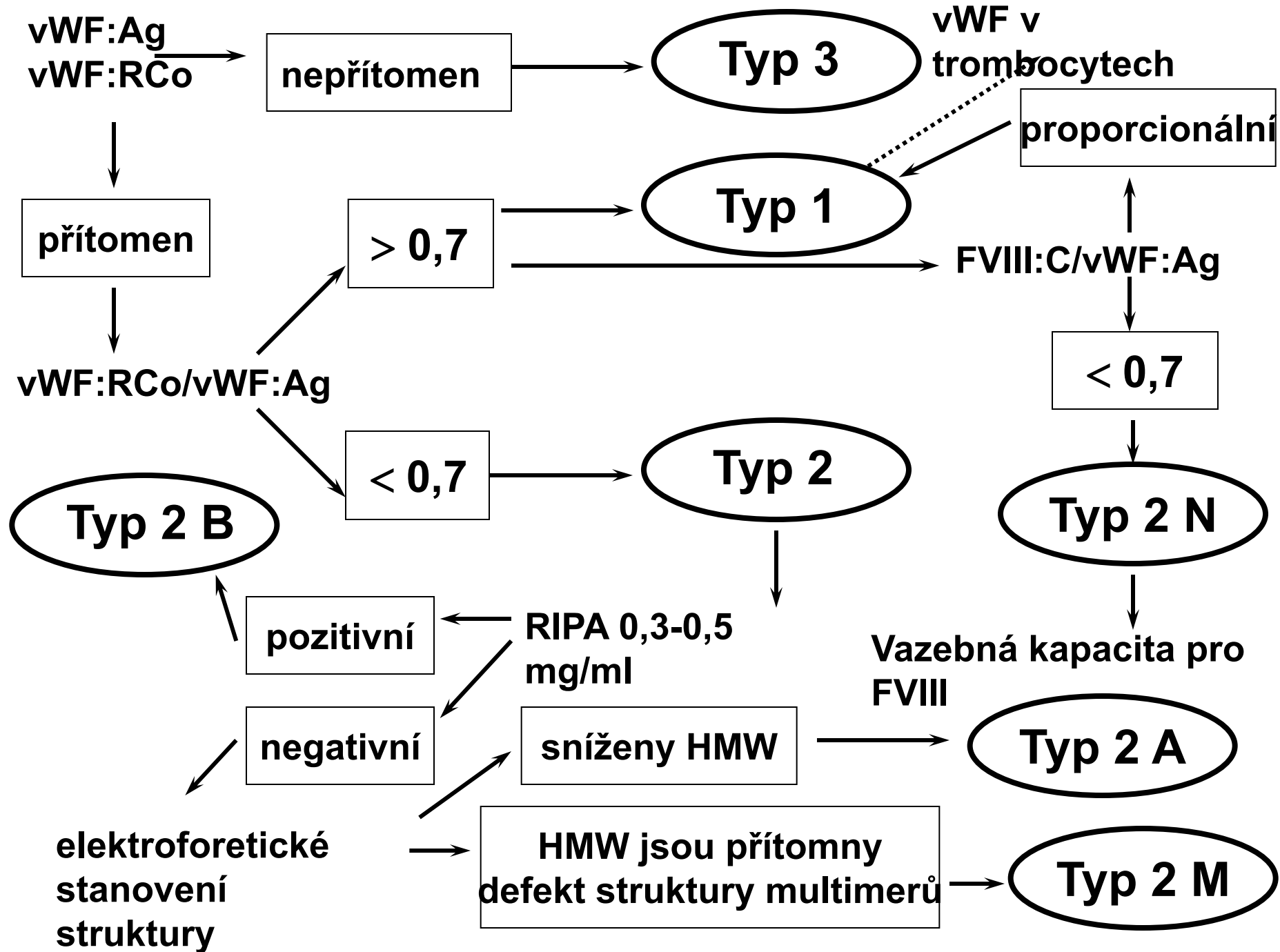
Laboratorní diagnostika vWCH

- specifické testy:

- **vWF:RCo (ristocetin kofaktor)**
- **FVIII:C (koagulační aktivita)**
- **vWF:Ag (antigen)**
- **vWF:CB (vazebná kapacita pro kolagen)**

Laboratorní diagnostika vWCH - diskriminační testy:

- **RIPA (ristocetinem indukovaná destičková agregace)**
- **analýza multimerů vWF**
- **vazba vWF pro FVIII**
- **vyšetření trombocytárního vWF**



von Willebrandova choroba - léčba

Substituční terapie **< 40-50 % vWF:RCo**
 < 40-50 % FVIII:C

- **Haemate P[®] (2,4 j. vWF:RCo / 1 j. FVIII:C)**
- **Wilate[®] a Fanhdi[®] (VWF:Rco / FVIII:C = 1/1)**

- **1 j. vWF:RCo / kg = 1,5-2%**
t₂ = 8-12 hod.

- **1 j. FVIII:C / kg = 2 %**
t₂ = 12 – 24 hod.

von Willebrandova choroba - léčba

- **DDAVP** - 0,3 μg / kg i.v. á 12 - 24 hod., max. 5 dnů
(150 - 300 μg i. n.)
 - elevace: - **vWF 2-4x** t₂ 5 - 10 hod.
 - **FVIII 2-4x** t₂ 8 - 12 hod.
 - KI: - věk < 2 roky
 - epilepsie
- **podpůrná**
 - antifibrinolytika
 - venofarmaka
 - ethamsylát (Dicynone)
 - HAK

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
- zvýšení: - **tPA**

Faktor	PT	aPTT	TT	DK	hladina F, která prodlužuje PT/aPTT
A-fbg	↑	↑	↑	↑	
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	
PAI-1	N	N	N	N	

N – normál ↑ - zvýšení

↓ - snížení

*** závisí na krevní skupině**

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	aPTT		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

aPTT – příčiny prodloužení

- **deficit:**
 - **FVIII, FIX, FXI, FXII**
 - **FII, FV, FX**
- **lupus antikoagulans**
- **přítomnost heparinu (↑ TČ, norma rept. čas)**
 - **slouží k monitoraci léčby heparinem**
- **léčba dabigatranem**
- **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**
 - **léčba xabany**
- **lupus antikoagulans**
- **vysoký hematokrit (srdeční vady)**
- **těžká hypofibrinogenemie**
- **extrémně vzácně získaný inhibitor**

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**

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:

- **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

Hypofibrinogenemie (afibrinogenemie)

- **AR dědičnost**

- **< 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
- na operace až >1,5 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, ČZP
- **FVII - ↑ PT**
 - 20%
 - koncentrát FVII, rFVIIa, prothr. komplexu, ČZP
- **FX - ↑ PT, aPTT**
 - 20%
 - získaný u amyloidozy
 - koncentrát protrombin. komplexu, ČZP

Defekty koagulačních faktorů

- **FV** – až ¼ kvalitativní defeket
 - ↑ aPTT, PT
 - 20%
 - ČZP, trombokoncentrát
- **FXI** – ↑ aPTT
 - 20 – 30% (50%)
 - vyšetření z čerstvě odebrané plazmy
 - TAFI ⇒ krvácení v místě fibrinolýzy
 - závažnost krvácivých projevů neodpovídá tíži defektu
 - koncentrát trombogenní, ČZP

Defekt FXIII

- koagulogram v normě
- ↑ rozpustnost koagula v močovině
- přesnější chromogenní metoda
- krvácení z pupečníku, špatné hojení ran, potraty
- > 30 % asymptomatictí
 - akutní stavy – operace, polytraumata: $\geq 30 - 60$ %
- koncentrát FXIII – pd, r, kryoprecipitát, ČZP
 - profylaxe á 4 - 5 týdnů (ICH)
 - á 3 týdny v graviditě při opak. abortech, > 10 %

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
- Th: - tranexamová kyselina 40 mg/kg/den
 - ČZP – neefektivní u homozygotů

- **PAI-1**

- AR
- ↓ euglobulinová lýza, ↑ TT
- reaktant akutní fáze - sek. u amyloidózy
- Th: tranexamová kyselina a/nebo ČZP

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
- **léčba dabigatranem**
- **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**
 - **léčba xabany**
- **lupus antikoagulans**
- **vysoký hematokrit (srdeční vady)**
- **těžká hypofibrinogenemie**
- **extrémně vzácně získaný inhibitor**