

Vrozené trombofilní stavy

MUDr. Dagmar Riegrová, CSc.

Název projektu: Tvorba a ověření e-learningového prostředí pro integraci výuky preklinických a klinických předmětů na Lékařské fakultě a Fakultě zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci.

Registrační číslo: CZ.1.07/2.2.00/15.0313. <http://pfyziol.klin.upol.cz>.



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky.



Trombofilní stavy – klasifikace

- A. Vrozené trombofilní stavy
- B. Získané trombofilní stavy

Vrozené trombofilní stavy

Známky vrozených trombofilních stavů

- žilní trombózy před 45. rokem věku
- tepenné trombózy před 35. rokem věku bez známek přítomnosti arteriální choroby (vzácnější)
- opakované žilní trombózy
- pozitivní rodinná anamnéza trombembolických příhod
- nezvyklá lokalizace trombóz
 - nitrolební žíly
 - portální žíly
 - hepatické žíly

Homozygotní a heterozygotní vrozené trombofilní stavy

- Výskyt vrozené trombofilie – 40 nemocných/100 tisíc s trombofilií.
- Jednotlivé vrozené chorobné jednotky představují heterozygotní stavy s poklesem hemostatických faktorů na 20 % – 70 %
- Homozygotní formy většinou nejsou slučitelné se životem.

Přehled etiologie vrozených trombofilních stavů

- Nejčastější příčina – rezistence k aktivovanému proteinu C (APC)
 - 30 % = Leidenská mutace postihující faktor F V
- Defekty
 - antitrombinu III (AT III)
 - proteinu C (PC) anebo proteinu S (PS) (5 %)
 - plazminogenu
 - koagulačního faktoru F XII.
- Polovina všech případů zůstává neobjasněna.

Antitrombin III (AT III)

- **Vrozený nedostatek nebo snížení funkce antitrombinu III (AT III)**
 - Plazmatický protein, syntetizovaný v hepatocytech a endoteliích
 - Inhibuje hlavně trombin a F Xa, ale i F XII, XI a IX
 - Inhibiční účinek AT III na trombin zesiluje heparin (1000x)
 - Normální hladina negarantuje nepřítomnost funkčního narušení
- Deficit antitrombinu – odpovídá za 2/3 trombóz, které se vyskytnou už před 35. rokem věku !!!

Deficit antitrombinu III (AT III)

- Klasifikace deficitu AT III
 - Vrozený: vzácný (0,02 %; < 1 % hlubokých žilních trombóz), ale tromboembolie mívá těžký průběh
 - Typ 1: snížená hladina AT
 - Typ 2: hladina normální, funkční defekt vazby na heparin nebo na trombin
 - Sekundární deficit: dysfunkce jater, nefrotický sy
 - Pokles také při hrozících trombofilních stavech (sepse, DIC), trombóze a při léčbě heparinem;
 - Vzestup naopak při léčbě warfarinem
- Léčba: komerční koncentráty AT
- Výrazný deficit AT III – pozorujeme při něm rezistenci na heparin (jeho účinek je podmíněn reakcí s AT III)

Protein C (PC) a protein S (PS)

- **Protein C (PC) a protein S (PS)**
 - Patří do skupiny hepatálních, vitamín K-dependentních proteinů
Ukotven na endoteliálním receptoru proteinu C (EPCR) zejména na povrchu endotelu velkých cév
 - PC je zde pak aktivován komplexem trombin-trombomodulin
 - Důležitá je porucha aktivace PC při mutaci EPCR (vrozená endoteliální dysfunkce).
- **Protein S (PS)**
 - Kromě hepatocytů produkován endoteliálními bb., megakaryocyty
 - Působí jako kofaktor PC
- **PC a PS**
 - Nejdůležitější komplex chránící netrombogennost endoteliálního povrchu

Aktivovaný protein C (APC)

- **Aktivace PC**
 - Jako kofaktor působí PS
 - Probíhá na povrchu cévního endotelu
 - zde se PC a PS navážou na receptorem **trombomodulin (TM) s navázaným trombinem**
- Aktivací PC trombinem na TM (proteolýza) se vytvoří **komplex aktivovaného proteinu C (APC)**
- APC inaktivuje F Va, F VIIIa, a tím blokuje tvorbu fibrinu.
- **Inaktivace PC** – přirozený inhibitor APC
 - Není specifický jen pro protein C, inhibuje také F IIa, F Xa
 - Inaktivace probíhá v přítomnosti lehkých řetězců F Va.

APC rezistence

- **Nejčastější vrozený hyperkoagulační stav**
 - Poprvé popsán Dahlbäckem a spol. v roce 1993 v Leidenu (Holansko)
- **Vyvolán:**
 - Jednobodovou mutací genu pro koagulační faktor V (Leidenská mutace, mutace Cambridge)
 - Při ní je aminokyselina arginin v pozici 506 zaměněná za glutamin
 - 90 – 95 % případů
 - Postižení s dnes dosud neznámým defektem
 - 5 – 10 % případů

Podklad APC rezistence

- Strukturní změna F V vyvolaná mutací je příčinou rezistence vůči jeho inhibitoru, aktivovanému proteinu C (nedostatečná nebo žádná odpověď na APC)
 - Patologický F Va má normální prokoagulační aktivitu, ale nedá se proteolyticky štěpit – odtud rozvinutí hyperkoagulačního stavu s rizikem venózní i arteriální trombózy.
- Nositeli mutace jsou asi 3 % populace
- Heterozygotní stav zvyšuje riziko trombembolického onemocnění 7x, homozygotní stav až 80x
- **Laboratorní vyšetření:** funkční testy – APTT, PC-rezistence

Deficit proteinu C (PC)

- Syntetizován v játrech, vitamín K-dependentní protein
- Deficit proteinu C – trombózy již před 20. rokem věku
 - Vrozený: vzácný (0,2 – 0,4 %; asi u 3 % žilních trombóz)
 - Typ 1: snížená hladina PC
 - Typ 2: hladina normální, funkční defekt
 - Deficit se může prohloubit **při terapii antagonisty vit. K**
 - V takovém případě se může objevit paradoxní žilní trombotizace spojená s ischemickou nekrózou kůže (tzv. dikumarolová nekróza)
 - Sekundární deficit: např. u jaterních poruch, septických stavů aj.
 - Důležitá je porucha aktivace PC při mutaci EPCR na endoteliálních buňkách (vrozená endotelová dysfunkce) – PC je normálně aktivován ukotvený na EPCR komplexem trombin-trombomodulin s účastí PS a F V – vznik APC.

Deficit proteinu S (PS)

- Vitamín K-dependentní protein
- Syntéza v hepatocytech, endoteliálních buňkách a megakaryocytech
- Fyziologicky je 60 – 70 % PS v plasmě vázáno na proteinový nosič C4BP, který nese C4b-složku komplementu
- Deficit proteinu S
 - Vrozený: vzácný (asi u 1-5 % žilních trombóz)
 - Typ 1: snížená hladina PS
 - Typ 2: hladina normální, funkční defekt
 - Typ 3: hladina normální, ale nízká koncentrace volného PS
 - Získaný: těhotenství (pokles asi o 30 %), estrogeny
 - C4BP je reaktant akutní fáze (zvýšení podílu vázaného, tj. neaktivního PS)

Děkuji za pozornost