



---

# **VROZENÉ KRVÁČIVÉ STAVY – diagnostický postup s interpretací základních vyšetření**

---

MUDr. Antonín Hluší, Ph.D

Seminář Hemato-onkologické kliniky FN a LF UP v Olomouci

16.3.2016, posluchárna HOK – budova K



# úvod – hemostatický systém

---

- komplexní systém zahrnující řadu buněčných složek a plasmatických bílkovin
- zajišťuje integritu cévního řečiště a kontinuální cirkulaci krve
- homeostáza prokoagulačních a antikoagulačních složek

Porušení rovnováhy → klinické důsledky

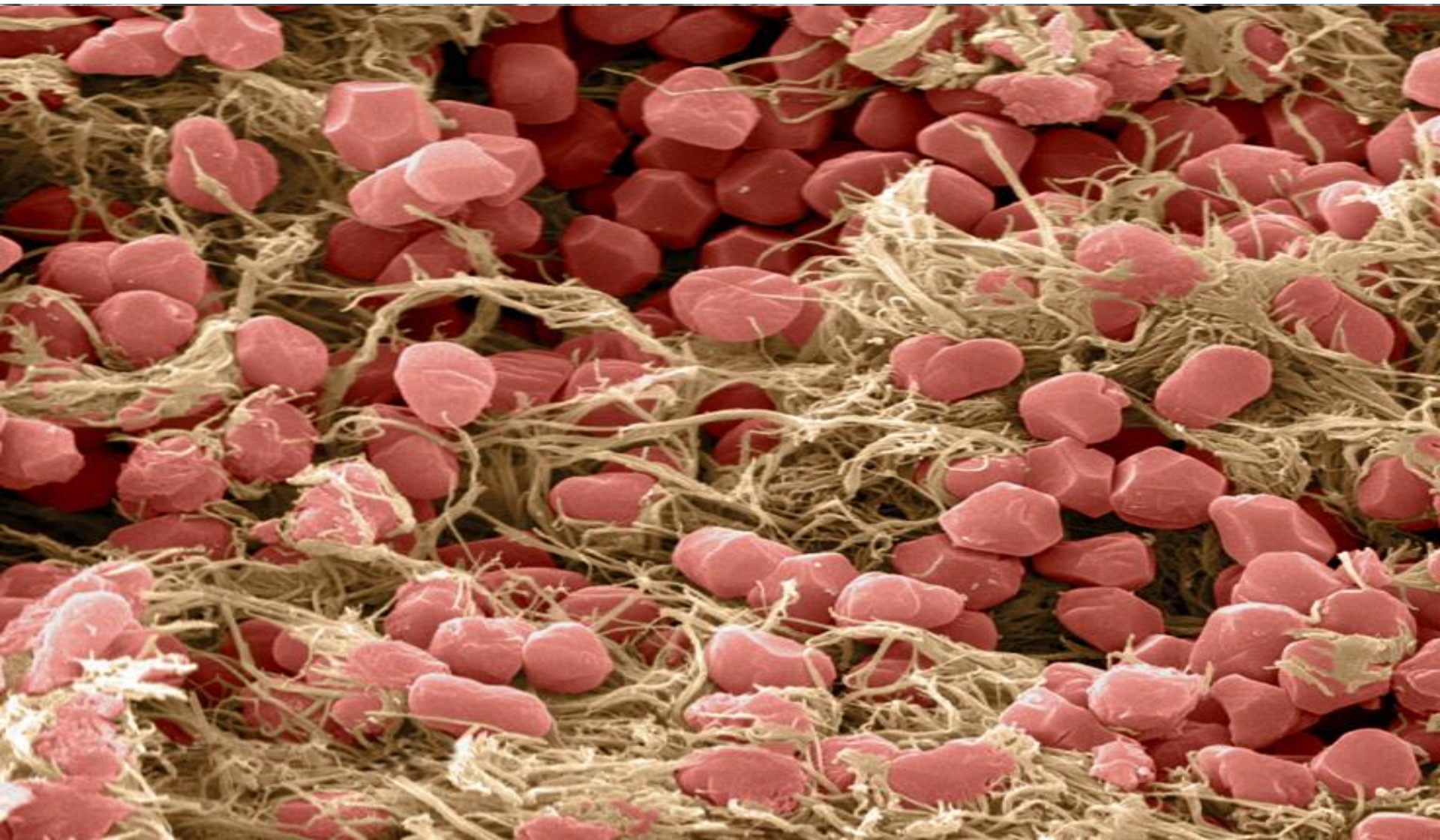
**KRVÁCENÍ**

**TROMBOEMBOLICKÉ KOMPLIKACE**



# hemostatický systém

---





# vrozené krvácivé stavy – základní dělení

---

- **z poruch krevních destiček**  
trombocytopenie – vzácné, často klinicky nevýznamné  
trombocytopatie – vzácné
- **z poruch plasmatické složky – koagulopatie**  
hemofilie A, hemofilie B  
vrozený deficit jiných koagulačních faktorů  
(fibrinogen, FV, FVII, FX, FXI, FXIII)
- **von Willebrandova choroba**  
rysy trombocytopatie (porucha adheze)  
i koagulopatie (snížení hladiny FVIII)
- **z poruch cévní stěny – vzácné**



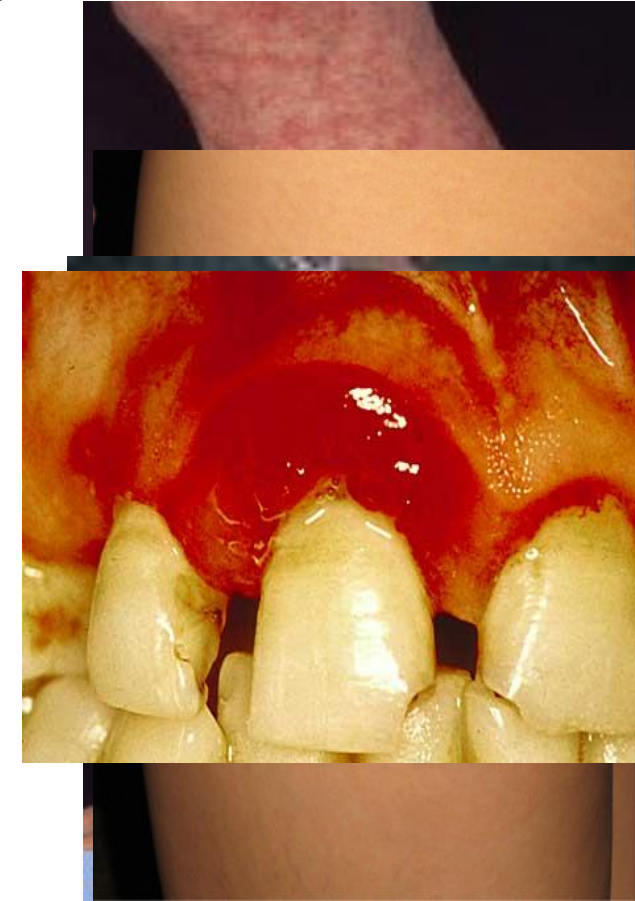




# klinické projevy poruch trombocytů

---

- kožní a slizniční krvácení petechiálního typu  
(*petechie, ekchymózy, sufúze, hematomy, epistaxe, krvácení z dásní, hematurie, krvácení z GIT, gynekologické krvácení*)
- časné krvácení po úraze, poranění
- neúměrné krvácení po invazivních výkonech





# hemofilie

(definice, výskyt)

---

- ❑ **dědičný krvácivý stav s poklesem hladiny koagulačního faktoru FVIII - hemofilie**  
nebo **FIX - hemofilie B**
- ❑ obě onemocnění jsou si biologicky, geneticky i klinicky podobná
- ❑ výskyt – hemofilie A 1:10000, hemofilie B 1:50000
- ❑ ze všech vrozených krvácivých stavů tvoří  
hemofilie A 80%  
hemofilie B 15%



# hemofilie

## (dědičnost)

---

- ❑ **dědičnost - gonosomálně recesivní**  
**(vázaná na X chromosom)**  
(různé typy bodových mutací, delece, inverze části genu)
- ❑ postižení jsou téměř vždy muži  
(vzácně existuje i možnost postižení žen)
- ❑ ženy přenašečky
- ❑ u 1/4-1/3 pacientů je rodinná anamnéza negativní  
– mutace de novo



# hemofilie

(dědičnost)

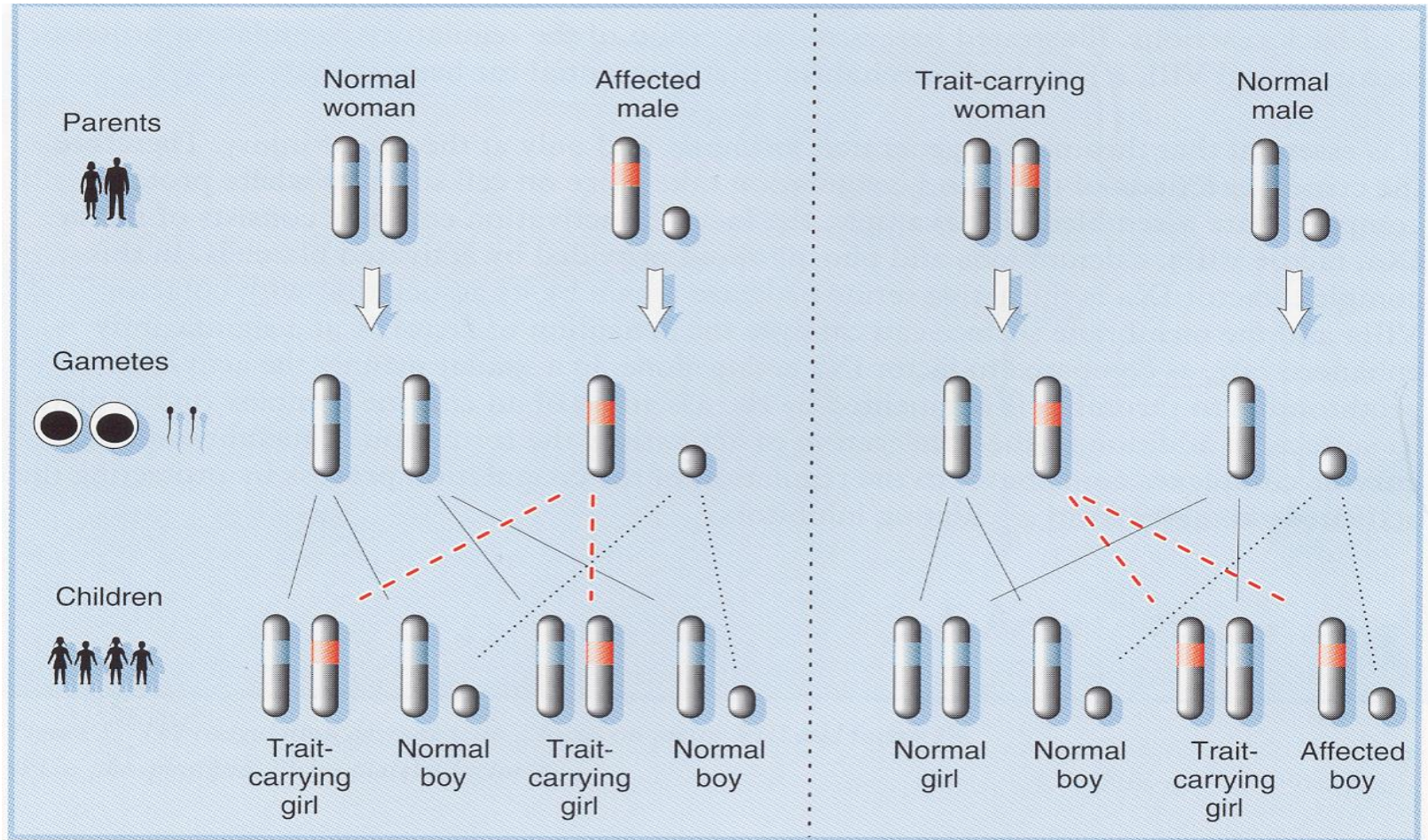


Figure 6. Heredity in hemophilia.



# hemofilie

## (nejznámější rodokmen)

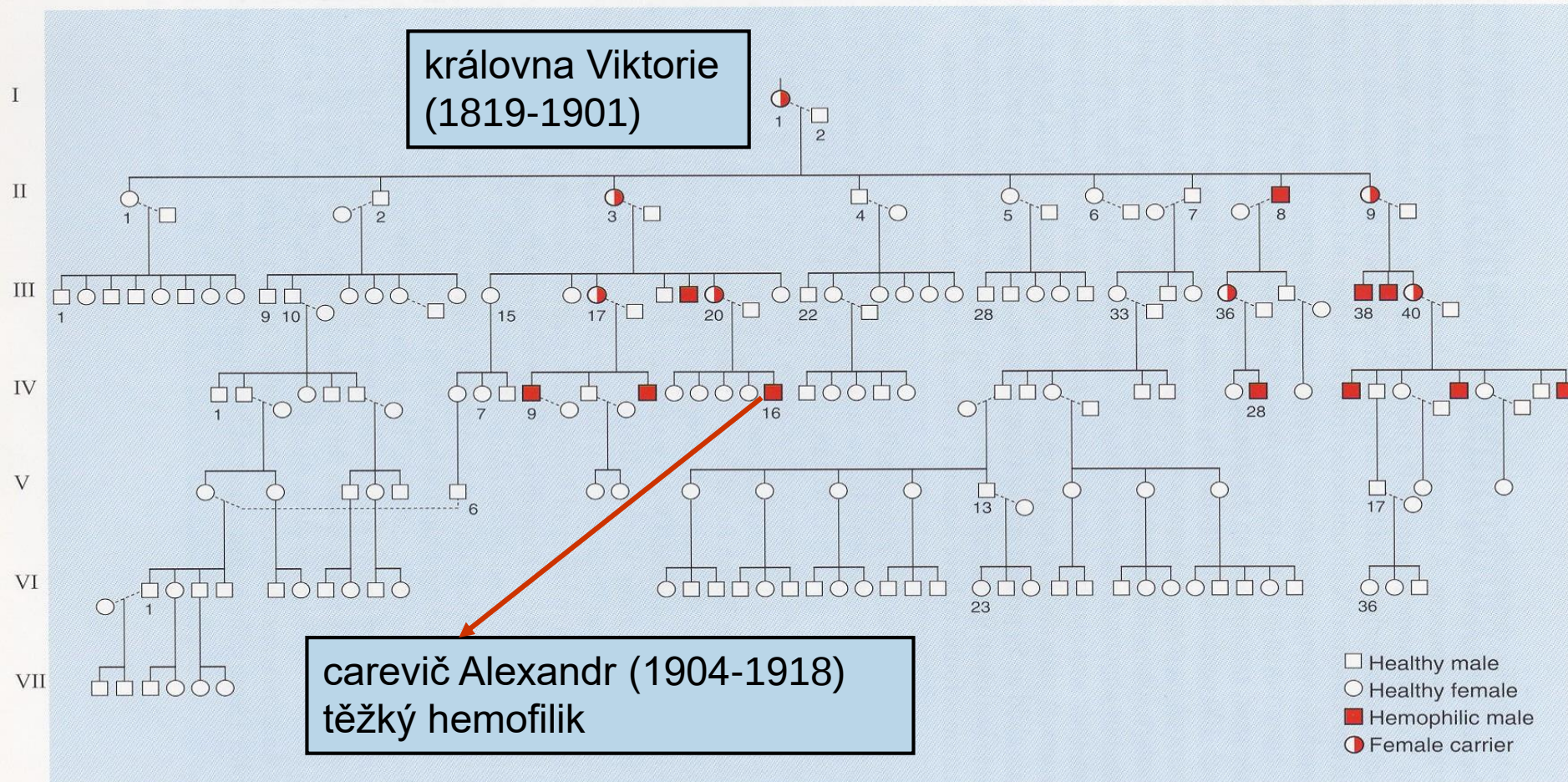


Figure 7. Hemophilia heredity in European royalty.



# hemofilie

(dle tíže)

---

## dělení dle tíže deficitu

- těžká: hladina faktoru do 1%
- středně těžká: hladina faktoru 1-5%
- lehký stupeň: hladina faktoru 5-25%
- subhemofilie : hladina faktoru nad 25%

## klinické projevy:

- těžká: časté spontánní krvácení, velké po  
minimálních úrazech a chirurgických výkonech
- středně těžká: ojedinělé spontánní krvácení + po  
úrazech a chirurgických výkonech
- lehký stupeň: raritně spontánní krvácení + při větších  
úrazech a chirurgických výkonech



# hemofilie

(klinické projevy - krvácení)

---

## Klinický obraz – odpovídá tíži hemofilie

**u těžkých hemofiliků se krvácení vyskytne většinou již v 1. roce života**

- ☐ krvácení do kloubů a svalů - 90% krvácivých epizod,  
(nejčastěji kolena, lokty, hlezna, kyčle)
  - \* akutní hemarthros - bolest s následným otokem, fixace kloubu ve flexi
  - \* riziko kompartment sy u krvácení do uzavřených lokalit
- ☐ krvácení do GIT, urogenitálního traktu, CNS, retroperitonea,
- ☐ neúměrné krvácení při chirurgických výkonech, traumatech, po extrakcích zubů

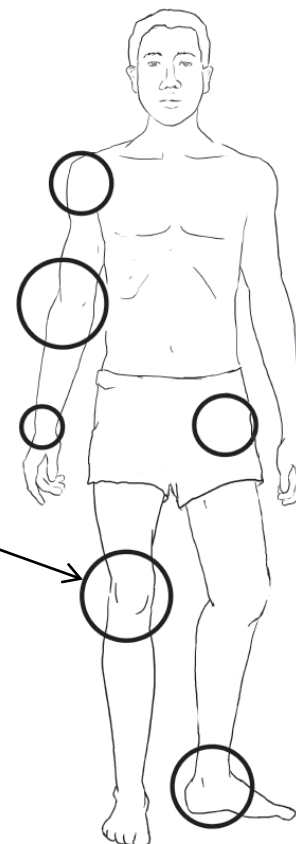
# Klinické projevy

## Krvácení:

- rozsah a tíže závisí na hladině FVIII/FIX

## Lokalizace:

- **klouby 70-80%**
  - koleno 45%
  - loket 30%
  - rameno 3%
  - zápěstí 3%
  - kyčel 2%
  - jiné klouby 2%
- **svaly 20%**
- **jiné lokalizace 5-10%**
  - hematurie
  - GIT, CNS, dýchací cesty – potenciálně život ohrožující krvácení



# Hemofilická artropatie





**akutní hemarthros kolene – kloub teplý, zduřelý, bolestivý**



**Masivní hematomy po pádu**



# hemofilie

## (komplikace)

---

### Komplikace krvácení

- ❑ postižení pohybového aparátu po opakovaných krváceních
  - chronické artropatie (deformity kloubů),
  - svalové kontraktury, invalidizace
- ❑ vznik pseudotumoru (semipermeabilně ohraničený hematom destruující okolí)

### Komplikace léčby

- ❑ vznik inhibitoru - protilátka neutralizující podávanou substituční léčbu faktorem VIII nebo FIX
- ❑ přenos virových infekcí HCV, HBV, HIV se všemi důsledky (u dříve léčených pacientů pomocí plazmy nebo nedostatečně virově ošetřených derivátů z krevní plazmy)



**Chronická arthritís těžkého  
stupně u hemofilika**



**expanzivní pseudotumor**



# klinický obraz hemofilie





# hemofilie

## (vyšetření)

---

### ❑ Laboratorní nález

- prodloužení aPTT
- snížená hladina FVIII nebo FIX
- inhibitor proti FVIII, FIX (Bethesda jednotky)
- vyšetřit i vWF (vyloučení von Willebrandovy choroby)

### ❑ Další vyšetření

- RTG či MRI kloubů – stupeň a vývoj kloubního poškození
- serologie - HIV, HCV, HBV, event. PCR techniky
- DNA analýza genů pro FVIII a FIX  
(vztah k četnosti inhibitoru, rodinné analýzy, stanovení přenašečství, prenatální diagnostika)



# vyšetření u hemofilika

## Laboratorní nález

- prodloužení testu krevní srážlivosti
- snížená hladina FVIII nebo FIX
- inhibitor proti FVIII, FIX (Bélgie)
- vyšetřit i vWF

## Další vyšetření

- RTG či MRI kloubů
- serologie - HIV, HCV, HBV, HAV
- jaterní testy
- DNA analýza genů pro FVIII (přítomnost mutací, vztah k incidence, vztah k těžká hemofilie – např. invaze)



# Léčba

- kauzální terapie není dostupná
- substituční i.v. terapie
  - příprava před invazivním zákrokem
  - za hospitalizace při významném krvácení
  - on demand léčba (domácí prostředí)
  - profylaktická léčba (primární, sekundární)

*ČZP, kryoprecipitát,  
plasmatické/rekombinantní deriváty*

- podpůrné postupy
  - klid, chlazení, antifibrinolytika, analgetika



# Koagulační deriváty

## plazmatické – high purity

moderní preparáty dostatečně virově ošetřené

- *výběr dárců, serologické a PCR testování vzorků*
- *skladování odebrané plasmy v karanténě*
- *vyspělé technologie purifikace*
- *vícenásobné metody virové inaktivace*

## rekombinantní

nejbezpečnější forma substituční léčby

- *vývoj od počátku 90. let 20. st.*
- *produkce na tkáňových kulturách*
- *3. generace bez kontaktu s plasmatickou bílkovinou*

# Domácí léčebné režimy

## on demand

včasná aplikace koagulačního derivátu je nejefektivnějším a nejekonomičtějším přístupem

- *vhodná pro velkou část kloubních a svalových krvácivých epizod*

## profylaxe

pravidelná aplikace faktoru (15/25-40 IU/kg) 2-3x týdně vede k vzestupu hladiny FVIII/FIX nad 1%

- *výrazná redukce krvácivých projevů a snížení výskytu komplikací hemofilie*
- *rutinně užívána v dětském věku*
- *ekonomicky náročná*

# Principy moderní terapie

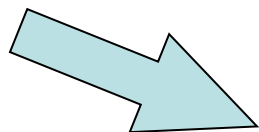
| Lokalizace                                       | F VIII:C                              | F IX:C                               | Délka substituce                                                  |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| klouby                                           | 40-60%                                | 30-50%                               | 1-2dny, dle efektu                                                |
| svaly                                            | 40-60%                                | 30-50%                               | 2-3 dny, dle efektu                                               |
| Musculus iliopsoas                               | 80-100%<br>30-60%                     | 60-80%<br>30-60%                     | 1-2 dny<br>dalších 5 dnů, krátkodobá profylaxe během rehabilitace |
| Hrdlo a krk                                      | 80-100%<br>50%                        | 60-80%<br>30%                        | 1.týden<br>2.týden                                                |
| CNS                                              | 80-100%<br>50%                        | 60-80%<br>30%                        | 1.týden<br>2.-3.týden, poté 3-6měsíců profylaxe                   |
| GIT                                              | 80-10%<br>50%                         | 60-80%<br>30%                        | 1.týden<br>2.týden                                                |
| hematurie                                        | 50%                                   | 40%                                  | 3-5dnů                                                            |
| fraktury kostí                                   | 50%<br>30-50%                         | 50%<br>20-40%                        | 3-5dnů<br>do 2.týdne                                              |
| operace                                          | 80-100%<br>60-80%<br>40-60%<br>30-50% | 60-80%<br>40-60%<br>30-50%<br>20-40% | v den zákroku<br>do 3. dne<br>do 6. dne<br>do úplného zhojení     |
| zubní extrakce<br>komplikované<br>nekomplikované | 50-100%<br>30-50%<br>Pamba            | 50-80%<br>30%<br>Pamba               | v den zákroku<br>další týden<br>7-10 dnů                          |
| tržné rány                                       | 50%                                   | 40%                                  | 1.týden                                                           |



# multioborová problematika



hematolog



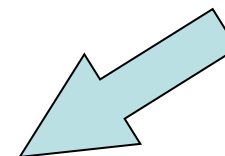
radiolog



ortoped



hepatolog



zmírnění/zabránění komplikací hemofilie

dobrá kvalita života pacienta s hemofilií



# kazuistiky

---

- neveřejné

# von Willebrandova choroba

nejčastější vrozené krvácivé onemocnění (odhad 1-2 % populace) s nedostatkem nebo funkčním defektem vWF

důsledkem je porucha funkce vWF v primární hemostáze (adheze a agregace Tr) i schopnost vázat FVIII

nejde o čistou trombopatii ani o koagulopatii

dědičnost většinou autosomálně recesivní, někdy dominantní

# von Willebrandova choroba

## Klasifikace

- typ I: parciální defekt vWF, kvantitativní defekt, AD
- typ II: kvalitativní změny
  - 2A – absence velkých multimerů, ↓ funkce závislé na Tr
  - 2B – zvýšená afinita k destičkovému GPIb
  - 2M - ↓ funkce závislá na Tr bez absence multimerů
  - 2N – výrazně snížená afinita k FVIII
- typ III: úplný nedostatek vWF (hladina pod 1%)

# Laboratorní nálezy

- prodloužená krvácivost, porucha agregace po ristocetinu
- prodloužené nebo hraniční aPTT
- trombocytopenie možná
- nižší vWF (Ag, aktivita – RiCo), nižší FVIII (sekund.)
- elektroforeza - vyšetření multimerů vWF
- genetické vyšetření

## Klinický obraz – závislost na tíži postižení

- krvácení po drobných traumatech, invazivních výkonech
  - typické kožní a slizniční krvácivé projevy (epistaxe, menoragie, silná menstruace, krvácení z gingiv, hematomy)
- typ III: spontánní krvácivé projevy, blíží se hemofilii

# Získaná forma vWCH

příčinou je snížená syntéza, spotřeba, proteolýza  
vyvázání vWF

např. hypothyreoza,  
autoimunní choroby  
myeloproliferace, lymfoproliferace:  
Ao stenoza (turbulence a adhese vWF)  
ateroskleróza: adhese na endotel  
léky

# Terapie

1. Desmopressin – vede k vyplavení FVIII a WF ze zásobních granul  
... intravenózně, subkutánně, intranazálně
2. Substituční terapie (u typu III lék volby)
  - preparáty s obsahem WF (Haemate P, Immunate, Fanhdi), event. rVIIa
3. Antifibrinolytika - alternativa u pro terapii menších krvácení, samostatně nebo v kombinaci
  - PAMBA, K. tranexamová, EACA



# kazuistiky

---

- neveřejné

# **Dif. dg. prodlouženého aPTT (izolovaně)**

1. vadný odběr
2. příměs heparinu (prodloužení i TT)
3. lupus antikoagulans (nespec. inhibitor) – většinou nekrvácí
4. hemofilie, vWD
5. deficit FXI – krvácivé komplikace
6. deficit FXII, prekalikrein – nejsou krvácivé komplikace
7. specifický inhibitor proti faktoru – krvácivé projevy



Děkuji za pozornost