**139. TROMBOFILNÍ STAVY**

**trombofilie** = stav zvýšené pohotovosti ke vzniku trombů

**tvorba** trombů v žilním systému u disponovaných jedinců vyvolána spouštěcím podmětem: operace, imobilita, gravidita, kombinovaná perorální kontrecepce, dehydratace, nádorové bujení, sklon k trombóze se zvyšuje s věkem (>60let), ...

multifaktoriální onemocnění

pokud je trombofilie včas poznána, je možno zabránit vzniku trombózy

příčiny: defekty inhibitorů koagulace, patologie koagulačních faktorů, nedostatečnost fibrinolytického systému

***hereditární trombofilie***

příčina: vyšší produkce koagulačních faktorů či inhibitorů fibrinolýzy

nižší produkce nebo porucha některých koagulačních faktorů

spojeny s některými metabolickými poruchami

*1) bodová mutace 3´-UTR (v nepřepisované oblasti) mRN protrombinu 🡪* vede ke ↑ produkce **protrombinu**

*2) zvýšené riziko vzniku trombózy u:*

nálezu zvýšené hladiny faktoru XI

faktoru VIII (u cca 10% populace

faktoru IX (cca u 10% populace, 2-3x ↑ riziko)

*3) nedostatek některého z přirozených inhibitorů koagulace nebo porucha jeho funkce*

jedná se zejména o tyto inhibitory koagulace: deficit antitrombinu, nedostatek inhibitoru koagulace proteinu C, deficit nebo dysfunkce dalšího proteinu C (tzv. APC rezistence)

*Leidenská mutace*

rezistence k aktivovanému proteinu C – bodový molekulární defekt faktoru V v místě proteolytického působení aktivovaného proteinu C

3- 12% evropské populace

nacházíme cca u 40% osob, které prodělaly žilní trombózu

tvoří až 50% všech vrozených trombofilií

až 7x vyšší riziko hluboké žilní trombózy a 4-5x vyšší riziko její rekurence

u heterozygotů se riziko zvyšuje až po přidružení dalších rizikových faktorů

*defekty antitrombinu, proteinu C a S*

homozygotní formy těchto defektů nejsou slučitelné se životem nebo jsou příčinou těžkých generalizovaných neonatálních trombóz

v dospělosti heterozygotní formy

defekty inhibitorů se často sdružují

*dysfunkce nebo nedostatek některých koagulačních faktorů*

určité typy kongenitální dysfibrinogenemie (se zvýšenou odolností vůči fibrinolytickému systému) 🡪 některé jsou klinicky němé, u 25% pčítomny krvácivé projevy, u 20% sklon k trombotizaci

dysfunkce faktoru XIII 🡪 může způsobit nestabilitu fibrinové sraženiny, spojenou s vyšším rizikem embolizace

deficit nebo dysfunkce Hagemanova faktoru 🡪 může být spojen s ↑ rizikem vzniku tromboz

*metabolické poruchy:*

hypercholehomocysteinemie

vyvolána mutací genu pro cystathion β-syntetázu a genu pro pro reduktázu metylen tertrahydrofolátu 🡪 blokování mtbl metioninu i homocysteinu

největší riziko v těhotenství a v šestinedělí

možné i druhotné zvýšení – u osob s:

chronickým deficitem vitaminu B12, kys. listonvé, vit B6, způsobené jejich nedostatkem v potracě

s renální insuficiencí

zvýšení lipoproteinu (a)

***získané trombofilie***

těhotenství:fyziologicky: 2.-3. trimestr–↑hladina: f. VII, f. VIII, protrombin, f. X, f. IX, f. XI a fibrinogenu

inhibitorů fibrinolýzy

patologické a současný výskyt některé z dědičných trombofílií nebo antifosfolipidového syndromu 🡪 dispenzarizace či profylaktická aplikace heparinu po celou dobu těhotenství

zánětlivá reakce při infektu nebo po traumatu ši operaci v perioperačním období při tzv. hojivé reakci uvolnění **IL 1**, TNF-α, IFN γ 🡪 v cévním endotelu, bb hladké svaloviny a ve fibroblastech indukují syntézu dalších induktorů zánětlivé reakce (zejména **IL6**) 🡪 aktivace endotelu 🡪 exprimuje tkáňový faktor a adhezivní molekuly 🡪 přichycení bílých krvinek a krevních destiček na „zánětlivý“ endotel (pomocí uvolněných P-selektinů z Weibelových-Paladeho tělísek a de novo vzniklých E-selektinů, integrinů ICAM-1 a VCAM 🡪 společně s IL1 aIL6 vyvolají SYSTÉMOVOU REAKCI AKUTNÍ FÁZE 🡪 nárust CRP a jiných pozitivních proteinů akutní fáze, i některých koagulačních faktorů (fibrinogen, f. VII, f. VIII, inhibitor aktivároru plazminogenu PAI-1

maligní proces

trombofilie způsobená zvýšenou produkcí TNF- α a tkáňového faktoru

zejména u diseminovaného (adeno) karcinomu

trombofilii lze zařadit mezi paraneoplastické projevy – Teousseaův příznak migrující tromboflebitidy

autoimunitní trombofilie

antifosfolipidový syndrom: vznik autoprotilátek proti negativně nabitým fosfolipidům, které jsou uloženy na povrchu většiny buněk v lidském organismu – nazývány také jako LA = „lupus antikoagulans“ (u nemocných se SLE na jejich přítomnost upozorní prodloužení aPTT)

LA jsou tvořeny IgG nebo IgM či jejich kombinací

výskyt LA: u SLE, u jiných systémových chorob pojiva, zejména u žen, pacienti s maligními lymdomy, v průběhu některých infekčních chorob

klinické projevi antifosfolipidového syndromu – značně hetergenní:

trombotické příhody – v 60% žilní trombózy, 30% CMP, 10% jiné aa. trombózy

často časté potraty 🡪 proto po opakovaných potratech provádíme vyšetření LA a antikardiolipinových protilátek typu IgM a IgG 🡪 IF + 🡪 nízkomolekulární heparin v profylaktických dávkách + 100mg ASA

**léky**

léčba warfarinem může být zpočátku komplikována závažnými trombózami v důsledku rychlejšího poklesu inhibitorů koagulace  
 další léky zatížené rizikem trombóz: *heparin* -trombocytopenie indukovaná heparinem

*perorální kontraceptiva*

**onemocnění ledvin**

nefrotický syndrom- ztráta inhibitorů koagulace močí

renální selhání léčené dialýzou- zvýšený výskyt arteriálních trombóz**hyperhomocysteinémie**

trombogenní účinek mechanismem poškození cévní stěny (především arteriální)

forma- *vrozená*- defektu cystathion-syntázy nebo methyltetrahydrofolátreduktázy

lehčí formy k urychlenému vývoji aterosklerózy a k trombózám  
 těžké formy vedou k závažným vývojovým poruchám,   
 *získaná* - deficit pyridoxinu, vitamínu B12 a kyseliny listové

**hyperviskózní syndrom**: polyglobulie, paraproteinémie, leukémie

**terapie**  
 důležitá je prevence vzniku manifestní trombózy  
 v rizikovém období (těhotenství, operace aj.) preventivně nízkomolekulární heparin  
 časná mobilizace, rehabilitace u dlouhodobě ležících