

Afibrinogenémia a dysfibrinogenémie

MUDr. Tomáš Šimurda, MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD., doc. MUDr. Ján Staško, PhD.,
prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie Jesseniovej lekárskej fakulty
Univerzity Komenského Bratislava v Martine a Univerzitnej nemocnice Martin

Fibrinogén je glykoproteín kódovaný tromi génmi – FGA, FGB, FGG na chromozóme 4, ktorý je v koagulačnej reakcii konečným substrátom trombínu. Účinkom trombínu na fibrinogén sa tvoria solubilné monoméry fibrínu, ktoré neskôr polymerizujú do pevnej fibrínovej siete. Vrodené poruchy fibrinogénu rozdeľujeme na kvantitatívne (afibrinogenémia a hypofibrinogenémia) a kvalitatívne (dysfibrinogenémia). Kvantitatívny defekt fibrinogénu môže byť výsledkom mutácie, ktorá vedie k nedostatočnej syntéze fibrinogénu. Kvalitatívne defekty sú spôsobené mutáciou, ktorá má za následok abnormálnu polymerizáciu alebo nedostatočné zapojenie fibrinolytického systému. Klinické prejavy sa líšia od asymptomatických až k vzniku život ohrozujúceho krvácania alebo tromboembolických príhod. Manažment liečby zahŕňa použitie čisteného koncentráту, získaného z krvnej plazmy.

Kľúčové slová: afibrinogenémia, fibrinogén, dysfibrinogenémia, trombóza, vrodené krvácavé ochorenie, prevencia.

Afibrinogenemia and dysfibrinogenemias

Fibrinogen is glycoprotein encoded by the three genes – FGA, FGB, FGG on human chromosome 4, which plays a major role in secondary haemostatic system being the key substrate for thrombin in establishing a consolidating fibrin network. Its cleavage by thrombin and subsequent polymerization to form fibrin strands provides the structural network required for effective clot formation. Inherited disorders of fibrinogen can be subdivided into quantitative fibrinogen deficiencies (afibrinogenemia and hypofibrinogenemia) and qualitative abnormalities (dysfibrinogenemia). The quantitative fibrinogen defect can be the result of mutation, which leads to a lack of fibrinogen synthesis. Qualitative defects are due to a mutation that results in abnormal polymerization or the lack of involvement of the fibrinolytic system. The clinical manifestations vary from being asymptomatic to developing life-threatening bleeds or thromboembolic events. Treatment involves the use of purified concentrate obtained from blood plasma.

Key words: afibrinogenemia, fibrinogen, dysfibrinogenemia, thrombosis, inherited bleeding disorders, prophylaxis.

Vask. med., 2015, 7(2): 78–80

Štruktúra a funkcia fibrinogénu

Fibrinogén patrí medzi veľké plazmatické proteíny, jeho molekulová hmotnosť je 340 000 daltonov a je zložený z troch polypeptidových reťazcov (α , β a γ) (1, 2). Tri gény kódujúce syntézu fibrinogénu sú umiestnené na chromozóme 4, reťazec A α je kódovaný génom FGA (5 exónov, 5,4 kb), reťazec B β génom FGB (8 exónov, 8,2 kb) a reťazec γ génom FGG (10 exónov, 8,4 kb) (3). Proteín cirkuluje v krvi ako dimér troch reťazcov, ktorý má veľkú molekulovú hmotnosť a vlákňitý tvar (1). Je tvorený v hepatocy-

toch a jeho tvorbu okrem genetickej determinácie ovplyvňuje celý rad faktorov, ako sú reakcie akútnej fázy, gravidita a iné (3). Fyziologická koncentrácia v krvnej plazme sa pohybuje medzi 200 a 400 mg/dl, s biologickým polčasom 5 dní. Okrem krvnej plazmy sa fibrinogén nachádza aj v α -granulách doštičiek, kam sa dostáva endocytózou (4).

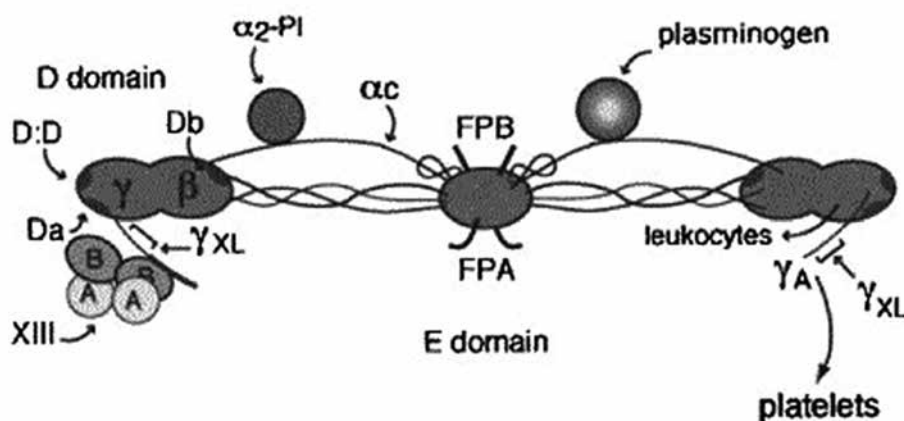
Hlavná funkcia fibrinogénu je v záverečnej fáze koagulačnej kaskády, v ktorej sa fibrinogén konvertuje na fibrín s tvorbou fibrínovej hemostatickej zátky. Prvým krokom v tejto konverzii je

trombínom navodené štiepenie fibrinopeptidov A a B z molekuly reťazcov fibrinogénu α a β . Zo zvyšnej časti molekuly sa formuje fibrínový monomér, ktorý sa následne polymerizuje za vzniku nerozpustnej fibrínovej siete, ktorá je závislá od aktivity faktoru XIII (3).

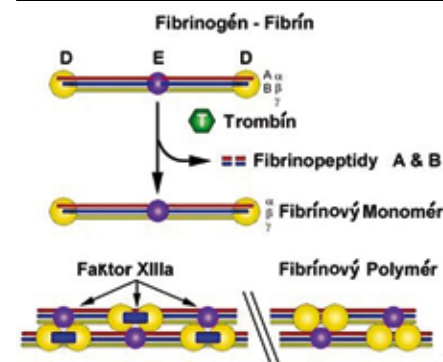
Definícia a charakteristika ochorení

Afibrinogenémia je veľmi vzácné ochorenie, ktoré je definované ako absencia fibrinogénu v cirkulujúcej krvi potvrdená imunolo-

Obrázok 1. Molekula fibrinogénu (upravené podľa 29)



Obrázok 2. Konverzia rozpustného fibrinogénu na nerozpustný fibrín (upravené podľa 3)



gickou metódou (6). V patogenéze ochorenia je prítomná nesprávna syntéza, sekrécia alebo vnútrobunkový transport genetického produktu. Z genetického hľadiska ide o autozomálne recesívny typ, pri ktorom sú postihnutí recesívni homozygoti. Títo napriek tomu, že majú extrémne nízke hladiny fibrinogénu, nemusia mať veľké problémy so zrážaním krvi. Toto ochorenie bolo prvýkrát opísané Rabem a Salomonom v roku 1920 u 9-ročného chlapca, ktorý trpel ihneď po narodení častými gastrointestinálnymi krvácami (7).

Dysfibrinogenémia je autozomálne dominantná kvalitatívna porucha molekuly fibrinogénu, ktorá bola prvýkrát opísaná v roku 1964. Toto ochorenie je výsledkom funkčného defektu v jednom alebo viacerých krokoch v procese premeny fibrinogénu na fibrín. Najväčšie množstvo mutácií vedie k abnormálnej polymerizácii. Ďalšie dysfibrinogenémie sú výsledkom defektu v štiepení fibrinopeptidov, zatiaľ čo iné ovplyvňujú stabilizáciu fibrínu (11, 12).

Epidemiológia

V roku 2010 podľa výročného globálneho prieskumu Svetovej hemofilickej federácie, ktorý zahŕňal údaje z 106 krajín, predstavovala afibrinogenémia približne 7 % prípadov zo všetkých zriedkavých krvávacích ochorení (8). Pritom viac prípadov krvávacích epizód bolo zaznamenaných medzi mužmi ako medzi ženami. Prevalencia afibrinogenémie sa pohybuje okolo 1 prípad na 1 000 000 obyvateľov (9). Pri dysfibrinogenémii je prevalencia o niečo vyššia ako pri afibrinogenémii (10).

Klinický obraz

Pupočníkové krvácanie počas novorodeneckého obdobia je obvykle prvým prejavom afibrinogenémie, ktoré sa vyskytuje približne pri 85 % prípadov. V priebehu detstva sa môžu objaviť intrakraniálne krvácania, ktoré sú najčastejšou príčinou úmrtia u pacientov s afibrinogenémiou. Ďalšou komplikáciou ochorenia býva spontánna ruptúra sleziny. Okrem týchto potenciálne život ohrozujúcich komplikácií sú najčastejšími prejavmi afibrinogenémie krvácania z povrchu slizníc (u žien najmä metrorágie), krvácanie z nosa a krvácanie do dutiny ústnej (13, 14, 15). Muskuloskeletálne krvácanie (vrátane hemartróz) je pozorované u približne polovice pacientov (14, 15), ale existujú prípady, pri ktorých je častejšie ako slizničné krvácanie (14). Krvácanie z gastrointestinálneho traktu a močových ciest je menej časté (14, 15). U žien sa môžu objaviť spontánne potraty v prvom trimestri a taktiež sú

opísané peripartálne krvácania. Okrem toho môžu kvantitatívne abnormality fibrinogénu mať za následok zlé hojenie rán (8, 14, 15). Krvácavé prejavy po minimálnej traume a nadmerné krvácanie počas intervenčných postupov sú ďalšími hlavnými prejavmi afibrinogenémie (14, 15, 17). Uvádza sa, že pacienti s deficitom fibrinogénu majú najvyšší podiel závažných spontánnych epizód krvácania. Paradoxne sa môže u pacientov s afibrinogenémiou rozvinúť ťažká, spontánna alebo recidivujúca tromboembolická príhoda. Boli pozorované prípady tepnového aj žilového tromboembolizmu vrátane trombózy periférnych tepien, opakujúceho sa infarktu myokardu, trombózy brušnej aorty s embolizáciou a taktiež aj žilovej trombózy po pôrode (18, 19).

Pri dysfibrinogenémii je 55 % pacientov asymptomatických a približne 25 % má mierne krvácavé prejavy, zväčša po traume a operácii. Tieto sú v niektorých prípadoch závažné vrátane krvácaní do mäkkých tkanív. U žien sa stretávame s menorágiami. Asi 20 % pacientov s dysfibrinogenémiou má tendenciu k trombóze v dôsledku zvýšenej rezistencie patologického fibrinogénu na fibrinolýzu (11). Malá časť pacientov má súčasne náchylnosť na krvácanie aj trombózu. Dysfibrinogenémia sa považuje za nezávislý, i keď menej častý rizikový faktor venózne trombózy s prevalenciou 0,8 %. Dysfibrinogenémia s venóznou trombózou bola opísaná v deviatich štúdiách u 2 376 pacientov. V ISTH databáze sú zaevidované tiež popôrodné trombózy a spontánne aborty. Riziko trombózy sa zvyšuje s rizikovými faktormi a s ďalšou vrodenu trombofiliou (21).

Diagnostika

Diagnostika vrodenej afibrinogenémie je založená na nedetekovateľnosti fibrinogénu imunologickou metódou podľa Laurella a zároveň aj koagulačnou metódou podľa Claussa (menej ako 0,1 g.l⁻¹). Všetky koagulačné testy, ktoré sú závislé od tvorby fibrínu v konečnej fáze koagulácie, protrombínový čas (PT), aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), reptilázový čas (RT) a trombínový čas (TT) sú výrazne predĺžené. Plazmatická aktivita všetkých ďalších koagulačných faktorov je zvyčajne v norme (13, 22). Pre dysfibrinogenémiu je typická diskrepancia medzi koagulačnou aj imunologickou metódou. Pri koagulačnej metóde podľa Clausa býva hodnota fibrinogénu medzi 0,3 – 0,8 g.l⁻¹, pričom imunologickou metódou podľa Laurella je fibrinogén v norme. Predĺžený reptilázový čas v prítomnosti funkčného fibrinogénu svedčí

o dysfibrinogenémii. Citlivosť koagulačných testov závisí hlavne od špecifických mutácií. V neposlednom rade je dôležitá aj genetická diagnostika porúch fibrinogénu, ktorá je však náročná (8). Genetická diagnostika pri zriedkavých krvávacích ochoreniach (vrátane porúch fibrinogénu) je už v súčasnosti dostupná aj v niektorých centrách hemostázy a trombózy v SR (napríklad Národné centrum hemostázy a trombózy v Martine) (27).

Diferenciálna diagnostika

V diferenciálnej diagnostike vrodenej porúch fibrinogénu vo všeobecnosti môže ísť aj o iný vrodenný deficit faktorov zrážanlivosti (faktorov II, V, VII, X, XI, VIII, IX a XIII). Pri získanom deficite fibrinogénu môže ísť o abrupciu placenty, diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu (napríklad v dôsledku masívnej straty krvi a transfúzie), úrazy mozgu, prasknutie aortálnej aneuryzmy, akútnu promyelocytovú leukémiu, zlyhanie pečene, kardiochirurgické zákroky alebo terapeutickú trombolýzu (23, 24). V prípade trombózy diferenciálna diagnostika zahŕňa vrodennú alebo získanú trombofiliu (napríklad deficit antitrombínu, proteínu C a S, prítomnosť mutácie faktora V Leiden, lupus antikoagulans a mutácie protrombínu G20210A) (23).

Manažment liečby

Liečba afibrinogenémie spočíva v substitučnej terapii. Na Slovensku, ako aj vo väčšine štátov Európy, sa používa purifikovaný fibrinogénový koncentrát, získaný z krvnej plazmy. V niektorých štátoch, ako je USA, sa používa na liečbu aj kryoprecipitát alebo čerstvá zmrazená plazma. Za hemostatické minimum sa považuje hodnota 0,5 až 1 g/l funkčného fibrinogénu. Zvýšenie hodnoty fibrinogénu v plazme príjemcu približne o 1 g/l možno dosiahnuť podaním 2 – 3 g fibrinogénu. (6). U pacientov s anamnézou krvácania sa na zabezpečenie dostatočnej hemostázy odporúča pred chirurgickým výkonom, akým je operácia, zvýšenie koncentrácie fibrinogénu o 1 g/l nad bazálnu hodnotu fibrinogénu pacienta a následne udržiavanie koncentrácie o 0,5 g/l nad bazálnou hodnotou až do zhojenia (9). Pri substitúcii je potreba zvýšeného monitorovania kvôli riziku trombózy. Pacientom pri dlhodobej imobilizácii, rozsiahlych chirurgických výkonoch a u žien počas gravidity sa podá koncentrát fibrinogénu pod clonou nízkomolekulárneho heparínu (26). Aj pri tomto ochorení sa podáva často adjuvantná liečba, ktorá je založená na podávaní antifibrinolytík, hlavne pri stomatologických zákrokoch (6).

U symptomatických pacientov s dysfibrinogenémiou, ktorí majú krvácajúce epizódy, sa odporúča substitúcia fibrinogénového koncentrátu len pri prejavoch krvácania, naopak, u pacientov s anamnézou trombózy by mali byť hlavne operačné výkony clonené aj adekvátnou trombopropylaxiou. Preto je potrebné monitorovať funkčnú aktivitu tak, aby hodnota fibrinogénu bola nad 1,0 g/l⁻¹ v závislosti od klinickej odpovede. Vzhľadom na to, že pacient má dysfunkčný proteín, môže pri podávaní fibrinogénového koncentrátu dochádzať k interferencii účinku. To môže viesť k trombotickej komplikácii, preto súčasná aplikácia antifibrinolytík nepatrí k paušálnej medikácii vzhľadom na možnosť zvýšenia rizika trombózy (6, 25).

Profylaktická liečba je vhodná v prípadoch, pri ktorých boli pozorované potenciálne život ohrozujúce krvácania, taktiež aj časté spontánne krvácania do ktorejkoľvek časti tela. Frekvencia a dávka fibrinogénového koncentrátu by mali byť upravené tak, aby sa zachovala hodnota v krvnej plazme minimálne na 0,5 g/l⁻¹ (9, 28).

Záver

Napriek tomu, že vrodené kvantitatívne (afibrinogenémia, hypofibrinogenémia) a kvalitatívne (dysfibrinogenémia) poruchy fibrinogénu sú zriedkavé, v klinickej praxi je veľmi dôležité v diferenciálnej diagnostike myslieť aj na tieto ochorenia. Správny manažment týchto ochorení zabráni manifestácii ich závažných komplikácií, najmä život ohrozujúceho krvácania alebo fatálnej tromboembolickej príhody.

Podakovanie: Práca bola podporená projektmi: APVV 0222-11, Virtuálna a simulačná výučba ako nová forma vzdelávania na JLF UK v Martine (IMTS 26110230071), Grant Univerzity Komenského (UK/334/2015) a Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin, ITMS 26220220187), ktoré sú spolufinancované zo zdrojov EÚ.

Literatúra

- Kant J, Fornace AJ, Saxe D, et al. Organization and evolution of the human fibrinogen locus on chromosome four. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82:2344–2348.
- Hjort PF, Rapaport SI, Owren PA. Evidence that platelet accelerator is adsorbed plasma proaccelerin. *Blood*. 1955;10:1139.
- Asselta R, Duga S, Tenchini ML. The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. *J Thromb Haemost*. 2006 Oct 4;(10):2115–29.
- Huber P, Laurent M, Plamon J. Human β fibrinogen gene expression. Upstream sequences involved in its tissue-specific expression and its dexamethasone and interleukin 6 stimulation. *J Biol Chem*. 1990;265:5695–5701.
- Asselta R, Duga S, Tenchini ML. The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2115–29.
- Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al. Guidelines. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organization. *Haemophilia*. 2004;10:593–628.
- Rabe F, Salomon E. Ueber-faserstoffmangel im Blute bei einem Falle von Hämophilie. *Arch Int Med*. 1920;95:2–14.
- de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital Fibrinogen Disorders: An Update. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:585–595.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N. BCSH Committee: Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014;167(3):304–26.
- Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost*. 2004 Feb 2;(2):248–56.
- Roberts HR, Bingham MD. Other coagulation factor deficiencies. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and hemorrhage*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998: 7732–8002.
- Menaché D. Constitutional and familial abnormal fibrinogen. *Tromb Diath Haemorrh*. 1964;13(suppl):173–185.
- de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(4):356–66.
- Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol*. 1999;107(1):204–6.
- Tziomalos K, Vakalopoulou S, Perifanis V, Garipidou V. Treatment of congenital fibrinogen deficiency: overview and recent findings. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:843–8.
- Hayes T. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1387–90.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004;104(5):1243–52.
- Girolami A, Ruzzon E, Tezza F, Scandellari R, Vettore S, Girolami B. Arterial and venous thrombosis in rare congenital bleeding disorders: a critical review. *Haemophilia*. 2006;12:345–51.
- Dupuy E, Soria C, Molho P, et al. Embolized ischemic lesions of toes in an afibrinogenemic patient: possible relevance to in vivo circulating thrombin. *Thromb Res*. 2001;102:211–9.
- Hans M, Biot F. A database for human fibrinogen variants. *Ann NY Acad Sci*. 2001;936:89–90.
- Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost*. 1995;73:151–61.
- Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia*. 2008;14(6):1151–8.
- Goudemand J. Congenital fibrinogen deficiency [online]. Available from: <http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=335>. Last update October 2009.
- Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenemic states. *Transfus Med*. 2008;18(3):151–7.
- Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci*. 2005;32:247–53.
- Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia*. 2008;14(6):1151–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01831.x.
- Stanciakova L, Simurda T, Stasko J, Snahnicanova Z, Loderer D, Lasabova Z, Kubisz P. Novel Fibrinogen Bbeta Chain Mutation as an Underlying Mechanism of Afibrinogenemia? *Semin Thromb Hemost*. 2015; prijaté do tlače 30. 7. 2015.
- Simurda T, Stanciakova L, Stasko J, Dobrotova M, Kubisz P. Yes or no for secondary prophylaxis in afibrinogenemia? *Blood Coag Fibrinol*. 2015; prijaté do tlače 15. 6. 2015.
- Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The Structure and Biological Features of Fibrinogen and Fibrin. *Ann NY Acad Sci*. 2001;936:11–30.

MUDr. Tomáš Šimurda

Národné centrum hemostázy a trombózy
Klinika hematológie a transfuziologie
JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
tsimurda@orava.sk

