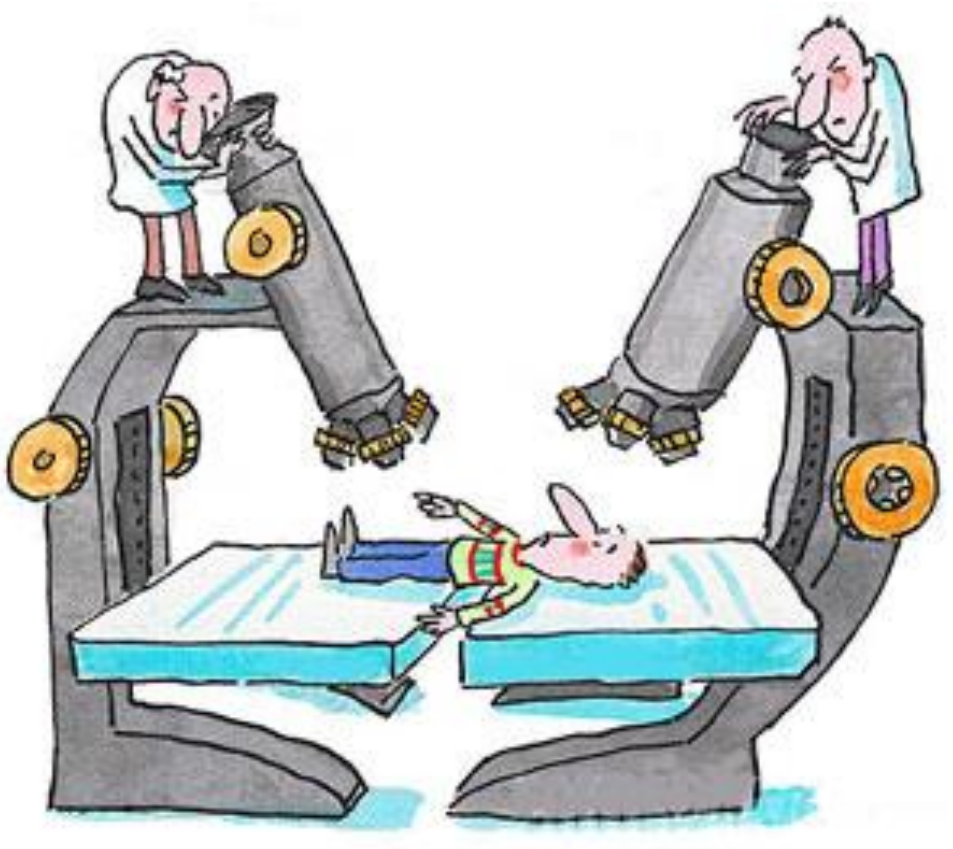
Patofyziologie krve a krvetvorné tkáně II

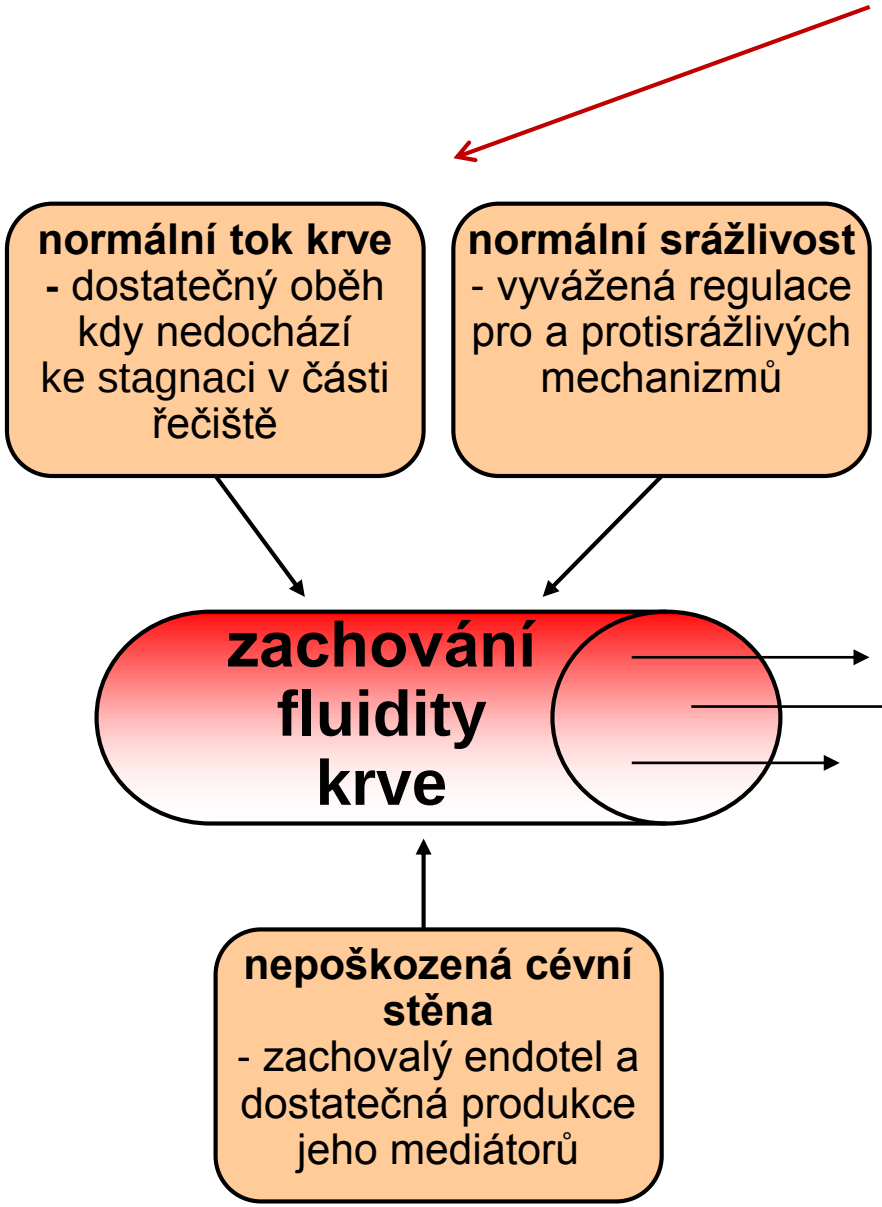
Hemostáza

Poruchy krevního srážení

Krevní skupiny a související reakce

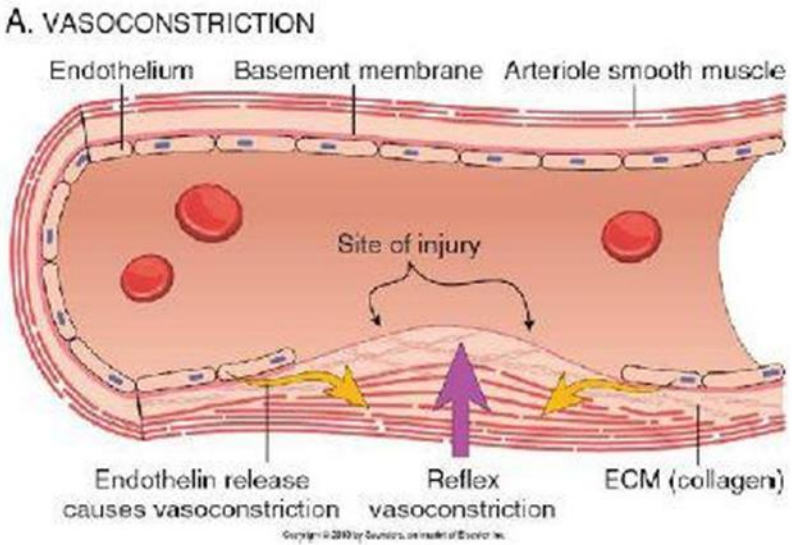


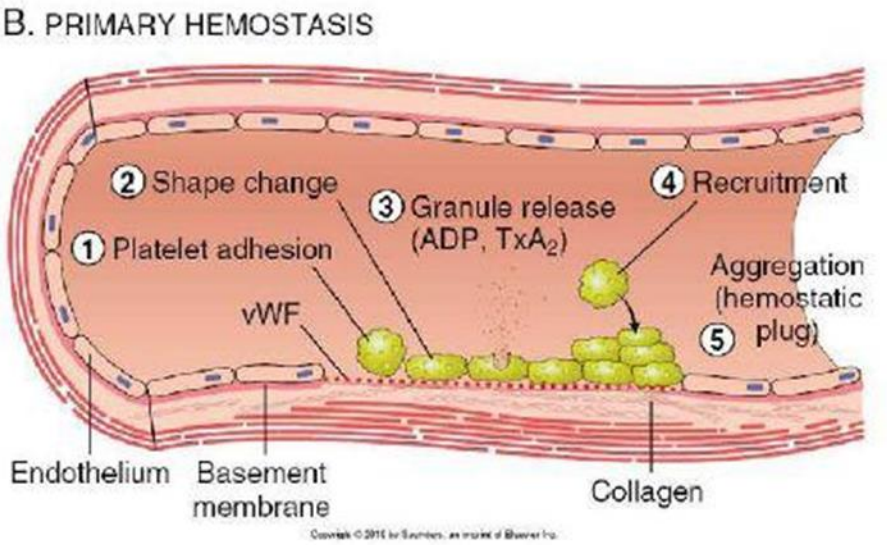
Faktory zajišťující fluiditu krve

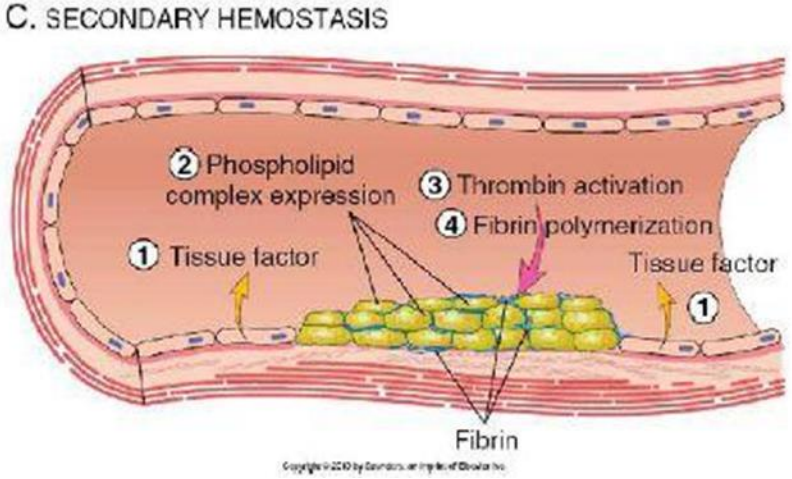


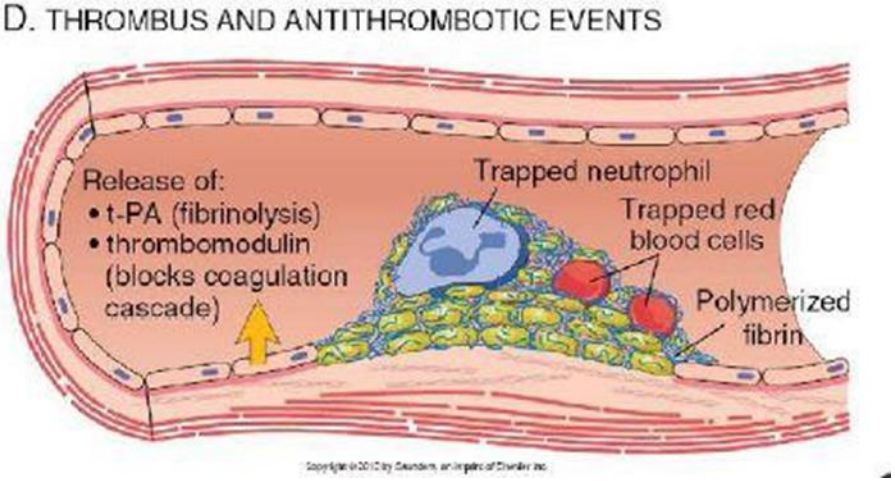
- fyziologické srážení krve (= **hemostáza**)
  - zabraňuje signifikantní ztrátě krve při poranění cévní stěny
    - primární hemostáza
    - sekundární hemostáza
- **Virchowova triáda**
  - abnormalita v kterémkoliv z těchto parametrů (nebo kombinovaná porucha) má za následek
- patologické srážení krve (= **trombóza**)
  - rizikem spojeným s tímto dějem je např.
    - venózní trombembolizace (VTE)
    - atherotrombóza
    - kardioembolické příhody

Hemostáza

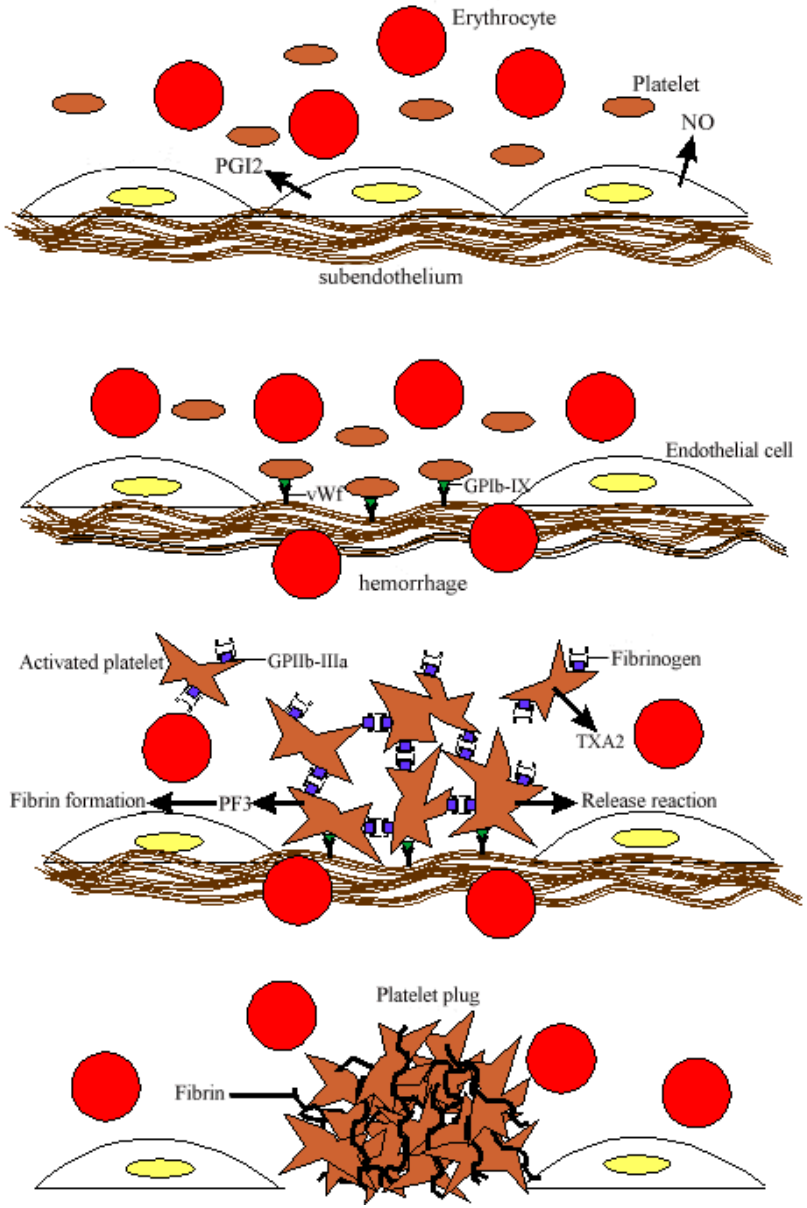

A. VASOCONSTRICTION
Endothelium
Basement membrane
Arteriole smooth muscle
Site of injury
Endothelin release causes vasoconstriction
Reflex vasoconstriction
ECM (collagen)


B. PRIMARY HEMOSTASIS
2 Shape change
3 Granule release (ADP, TxA2)
4 Recruitment
1 Platelet adhesion
vWF
Aggregation (hemostatic plug)
5
Endothelium
Basement membrane
Collagen


C. SECONDARY HEMOSTASIS
2 Phospholipid complex expression
3 Thrombin activation
4 Fibrin polymerization
1 Tissue factor
Tissue factor
1
Fibrin

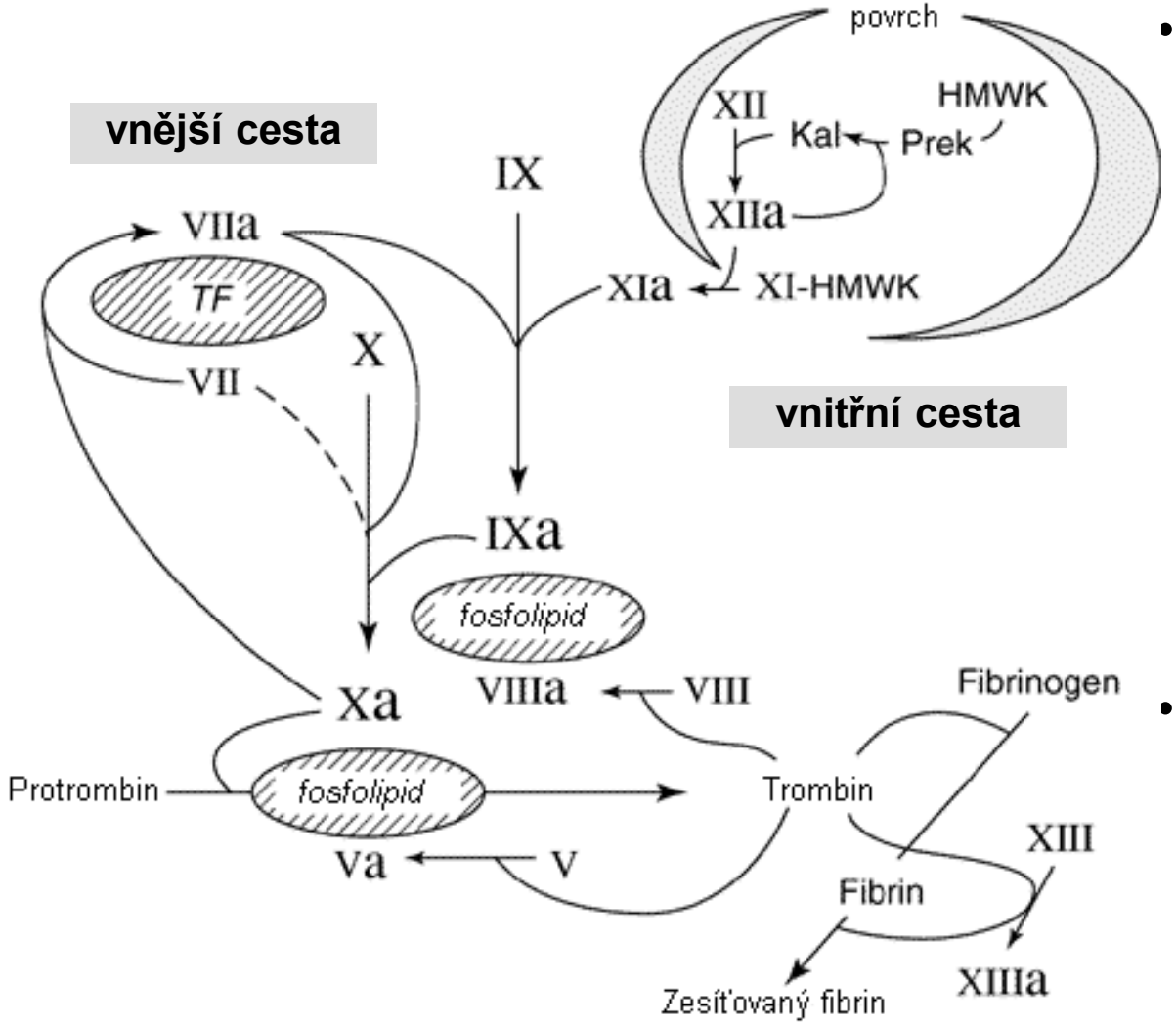

D. THROMBUS AND ANTITHROMBOTIC EVENTS
Release of:
• t-PA (fibrinolysis)
• thrombomodulin (blocks coagulation cascade)
Trapped neutrophil
Trapped red blood cells
Polymerized fibrin

Primární hemostáza



- vazokonstrikce
- endotel normálně brání hemostáze sekrecí inhibitorů agregace destiček a koagulace
  - produkce oxidu dusnatého, prostacyklinu, trombomodulinu, heparan-sulfátu, tPA, …
- při poškození endotelu **adherují** trombocyty k vWf exprimovanému na odkrytém subendotelu prostřednictvím jejich receptorů (prostřednictvím GPIb-IX)
- dochází k **aktivaci** destiček a uvolnění jejich mediátorů z granul
  - tromboxan, PAF, ADP, serotonin → aktivace dalších trombocytů (**agregace**)
  - vazokonstrikce
  - exprese integrinů (GPIIb/IIIa) → vazba fibrinu a tvorba def. zátky
- trombocyty se podílí i na aktivaci sekundární hemostázy

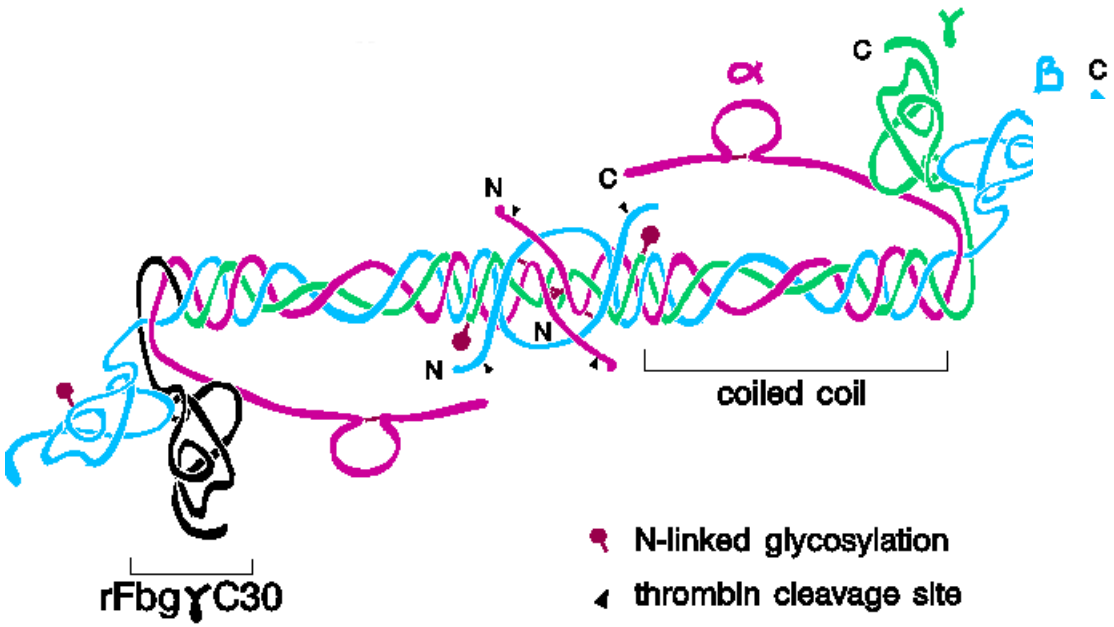
Sekundární hemostáza

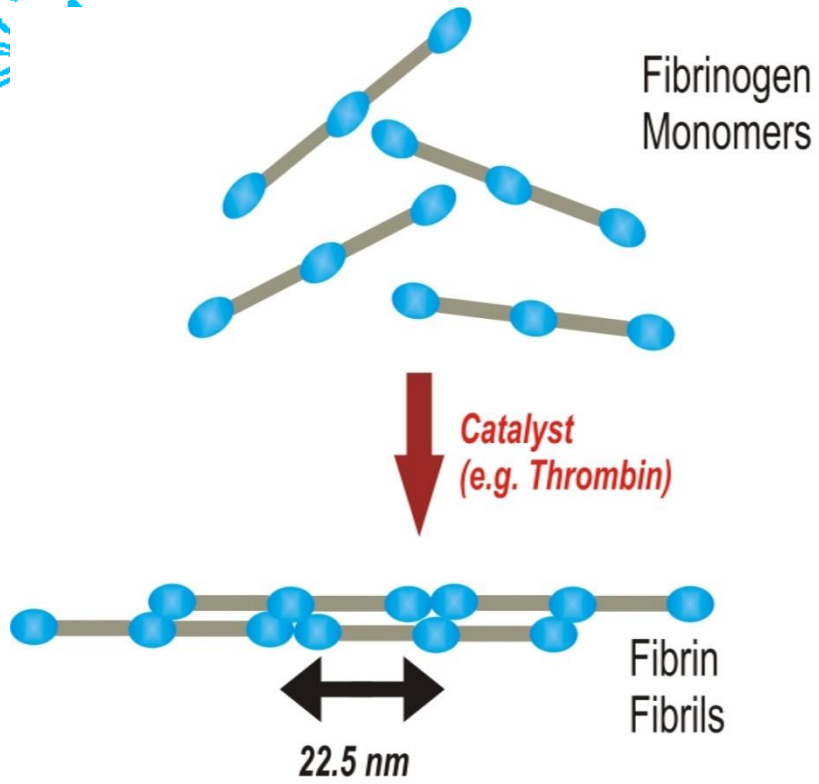


- 2 typy aktivace
  - vnitřní cesta
    - nastává po kontaktu HMWK, faktorů XII a XI s negativně nabitým povrchem, např.
      - obnažený kolagen v sub-endoteliální vrstvě cév
      - lipoproteiny (chylomikrony, VLDL)
      - stěna bakterií
  - vnější cesta
    - tkáňová faktor (TF, fIII) uvolněný z poškozených tkání funguje jako kofaktor f VII a V

Fibrinogen - fibrin

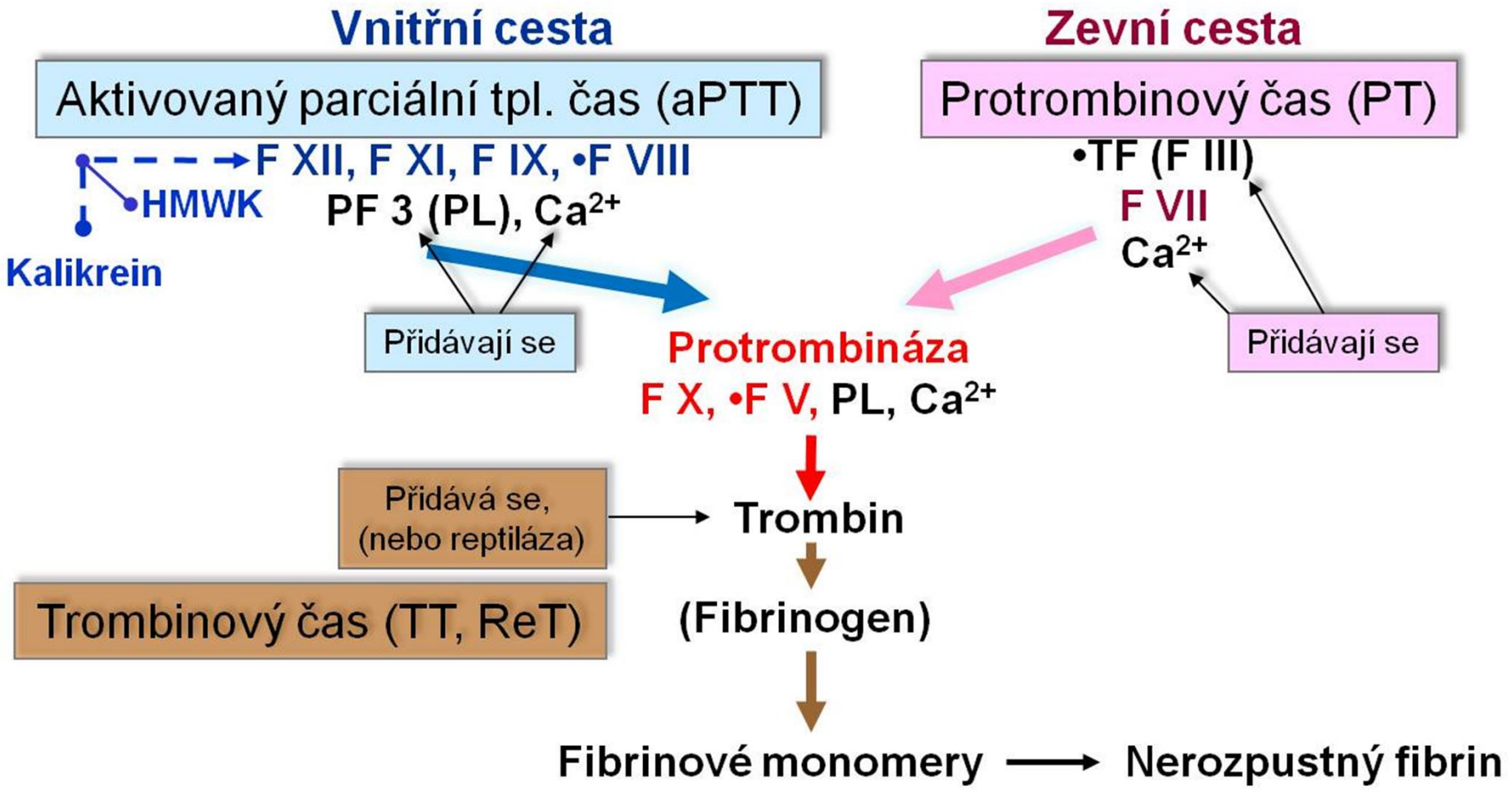
- 3 páry polypeptidů $([A\text{-}\alpha][B\text{-}\beta][\gamma])_2$ – 340kDa





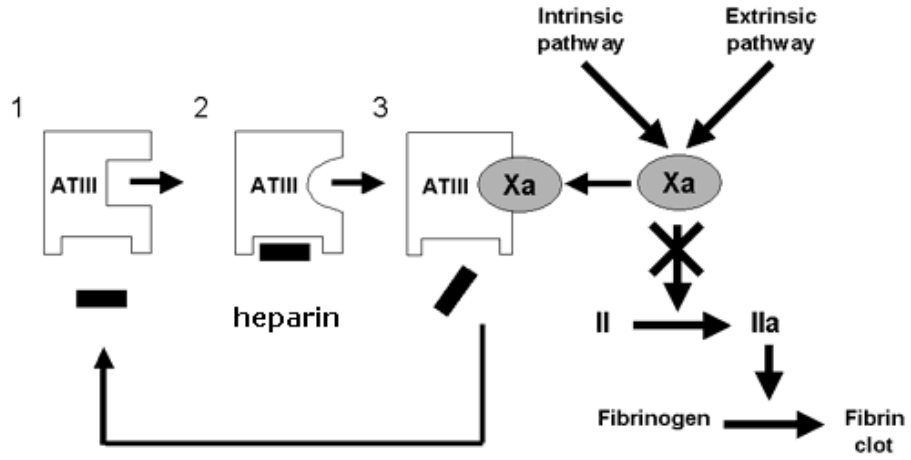
- trombin (serinová proteáza) odštěpuje fibrinopeptidy A a B a generuje monomery fibrinu $(\alpha\text{-}\beta\text{-}\gamma)_2$
- monomery spontánně agregují a vytváří fibrinovou síť
- trombin rovněž aktivuje fXIII (transglutamináza), který tvoří příčné vazby mezi polymery fibrinu

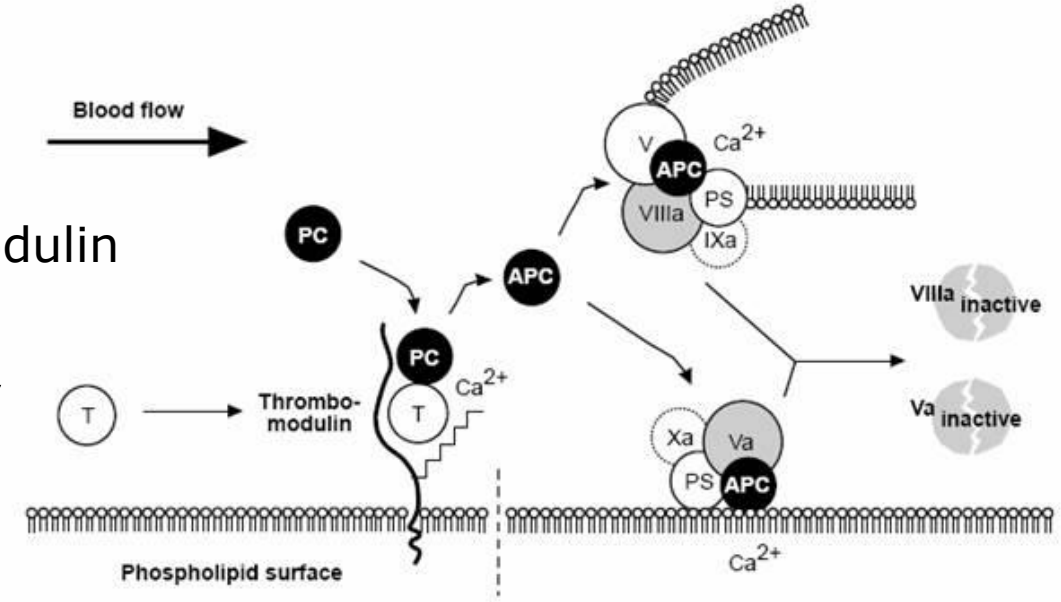
Vyšetření krevní srážlivosti



Regulační mechanizmy kr. srážení

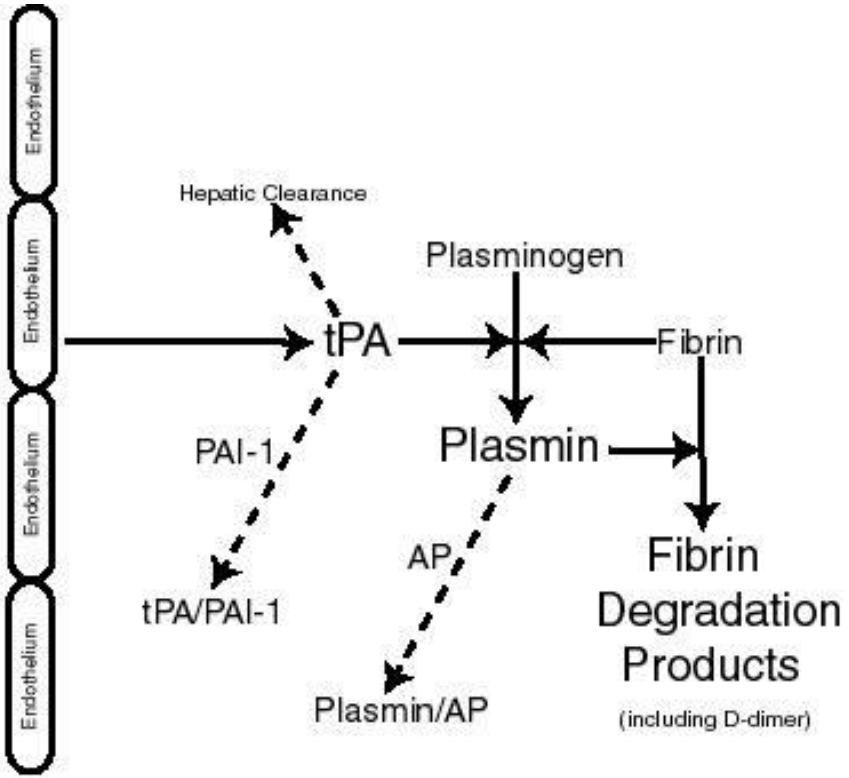
- (1) rychlost toku krve !!!
- (2) koncentrace inhibičních faktorů
  - kontrola na úrovni trombinu a faktoru Xa
    - antitrombin III (a heparan-sulfát)
    - α2-makroglobulin
    - heparin kofaktor II
    - α1-antitrypsin
    - protein C + trombomodulin
    - protein S
- (3) aktivita fibrinolýzy





Fibrinolytický systém

- plazmin (serinová proteáza) cirkuluje jako neaktivní proenzym (plazminogen)
  - volný plazmin rychle inhibován α_2-antiplasminem
- aktivace plazminogenu pomocí tPA (endotel. bb.) a ukokinázy (epitel. bb.) na plazmin
- degradace fibrinu na degradační produkty
- aktivita tPA inhibována PAI-1



Poruchy krevního srážení

- (A) hypokoagulační stavy (krvácivé diatézy)
  - defekt primární hemostázy
    - poruchy cévní stěny (senilní purpura)
    - trombocytopenie a trombocytopatie
    - von Willebrandova choroba
  - defekt sekundární hemostázy (koagulopatie)
    - hemofilie A a B
    - chronické jaterní onemocnění
- (B) hyperkoagulační stavy (trombofilie)
  - hereditární
    - activated protein C resistance (APCR)
  - získané
- (C) kombinované
  - syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC)

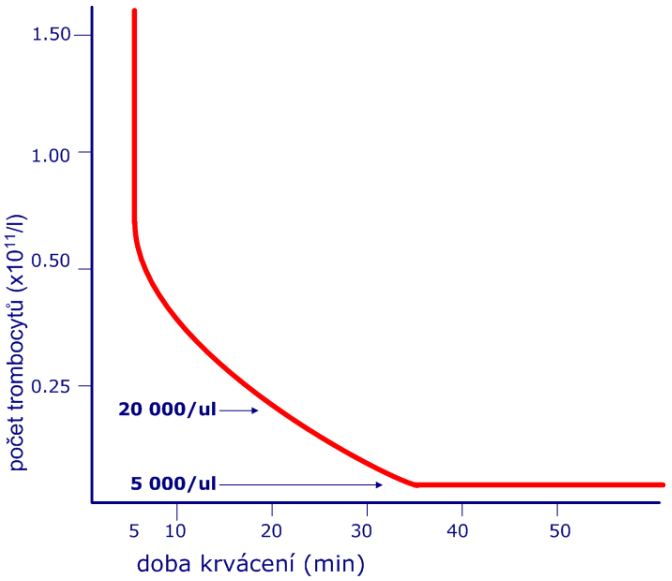
HYPOKOAGULAČNÍ STAVY (KRVÁCIVÉ DIATÉZY)

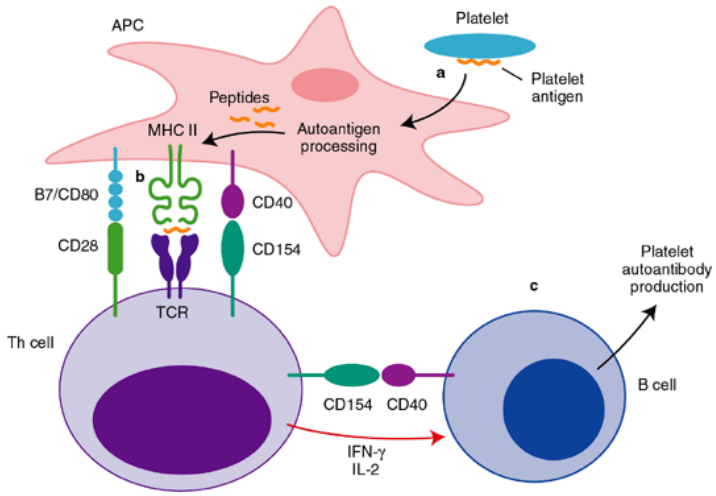
Defekty primární hemostázy

- projevy: petechie, purpura, epistaxe, krvácení z dásní či do GIT, hematurie, menoragie
- (1) poruchy cévní stěny (vaskulopatie)
  - vrozené
    - telengiectasia herediatria (m. Rendu-Osler)
      - AD, oslabení úseků stěny cév → telengiektazie (kůže, sliznice, plíce, urogenitální trakt)
    - Ehlers-Danlos a Marfanův syndrom
      - defekt struktury pojiva (kolagen)
  - získané
    - senilní purpura
    - bakteriální toxiny (spála, spalničky)
    - karence vit. C (scorbut)
    - imunokomplexy (Henoch-Schönleinova purpura)
- (2) trombocytopenie
- (3) trombocytopatie
- (4) von Willebrandova choroba

Trombocytopenie a trombocytopatie

- počet trombocytů 150 – 400 000/μl (1.5–4×10^{11}/l)
- v cirkulaci přežívají cca 8-10 dní
- (A) trombocytopenie = snížení počtu
  - <50 000/μl - zvýšené riziko krvácení
  - <20 000/μl – významné riziko
  - <5 000/μl – extrémně vysoké riziko
  - primární nebo sekundární
  - etiologie
    - snížená produkce
      - aplastická anemie
      - myelodysplastický syndrom
      - myelofibróza
    - destrukce
      - autoimunitní - idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)
      - poléková
      - hypersplenismus
    - zvýšená spotřeba
      - DIC
      - trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
- (B) trombocytopatie = porucha funkce
  - porucha adheze a agregace
    - Bernard-Soulierův syndrom (porucha receptoru GPIb-IX)
    - Glanzmannova trombastenie (porucha receptoru GPIIb-IIIa)
  - porucha degranulace
    - Heřmanského-Pudlákův syndrom
    - Chédiak-Higashiho syndrom



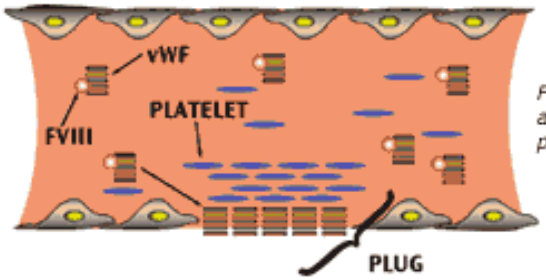


Model of platelet autoantibody production in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)

von Willebrandova nemoc

- nejčastější vrozená porucha koagulace
- skupina stavů vedoucích k snížení hladiny vWf v plazmě
  - porucha adheze trombocytů, tedy primární hemostázy
  - vWf je rovněž plazm. nosič fVIII (bez něho je nestabilní a rychle degradován) → tedy i porucha sekundární hemostázy
- několik typů vW nemoci
  - typ 1 (~75%) – snížení koncentrace vWf
  - typ 2 (~20%) – normální koncentrace nefunkčního vWf
    - porucha vazby na destičky (typ 2A)
    - porucha vazby na kolagen subendoteliální vrstvy (typ 2B)
    - porucha transportu fVIII (typ 2N)
  - typ 3 – absolutní deficit vWf (homozygoti)

Figure 1. Normal Broken Blood Vessel



First, vWF proteins from the blood line up along the broken vessel wall and attract "sticky" platelets to form a plug.

Then the platelets attract strands of fibrin to strengthen the plug and form a clot. The clot helps stop the bleeding.

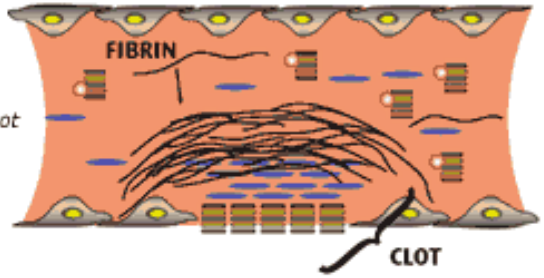
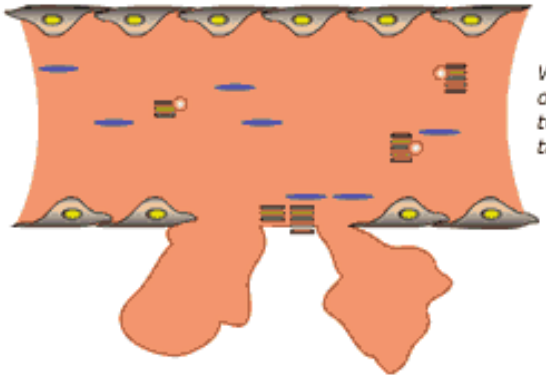


Figure 2. Broken Blood Vessel in vWD



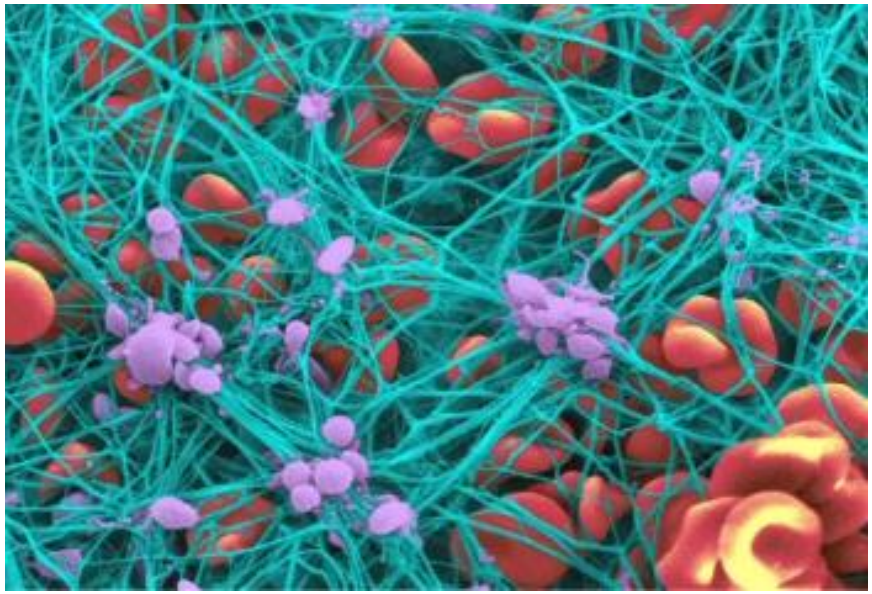
When a person has vWD, there isn't enough vWF or the vWF is damaged. The clot may take longer to form or not form properly, and bleeding make take longer to stop.

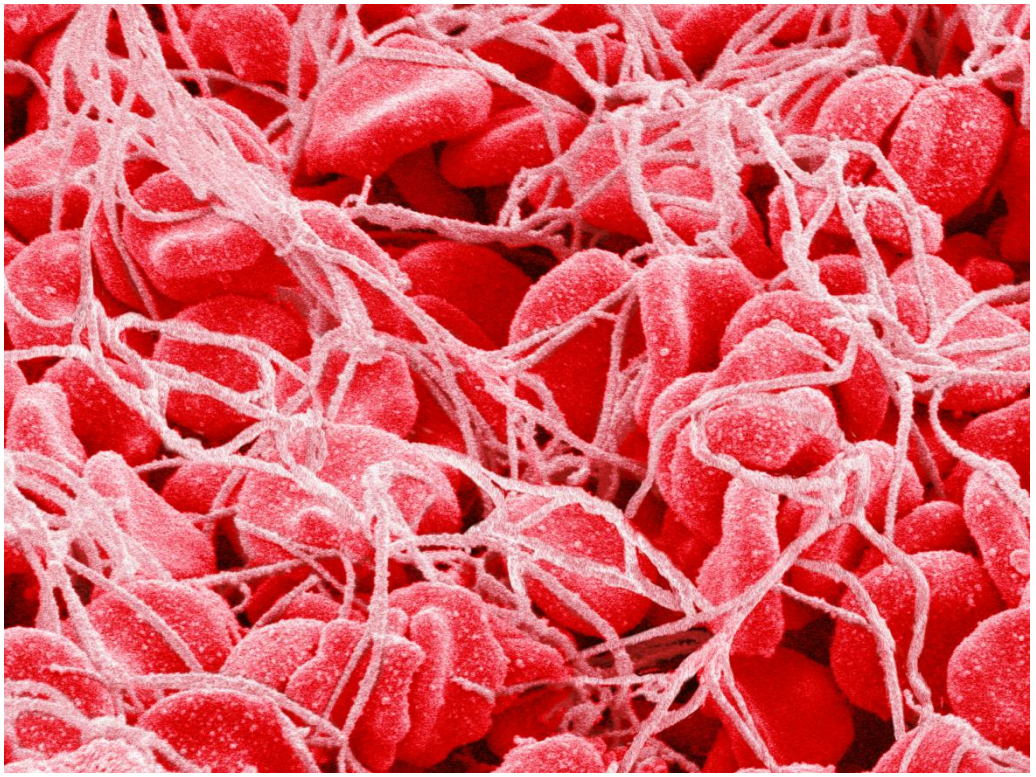
Defekty sekundární hemostázy

- typické krvácení do tkání (hematomy), např. klouby, svaly, mozek, retroperitoneum, nejsou petechie a purpury
- (A) vrozené poruchy
  - hemofilie A (Xq-chromozom vázaná) – defekt fVIII
    - fVIII je kofaktor při aktivaci fX na fXa v reakci katalyzované fIXa
    - snížení koncentrace až na 25% normálů nepůsobí koagulační poruchu, snížení na 25-1% mírná forma, <1% těžká forma
    - >150 bodových mutací v fVIII genu – velká fenotypová variabilita!!!
    - prevalence v mužské populaci 1:5,000 až 1:10,000
  - hemofilie B (Xq-chromozom vázaná) – defekt fIX
    - prevalence 10x menší než hemofilie A
    - >300 bodových mutací v fIX genu (85% bodové, 3% krátké delece a 12% rozsáhlé delece)
  - defekty ostatních faktorů
    - vzácné, většinou autozomálně recesivní, klinicky manifestní poruchy jen při těžkém deficitu
      - afibrinogenemie (defekt fI)
      - hemofilie C (defekt fXI) – Aškenazy Židé
      - ostatní
- (B) získané poruchy
  - jaterní insuficience/selhání
  - nedostatek vitaminu K (porucha resorpce tuků ve střevě)
  - DIC

DIC (konzumpční koagulopatie)

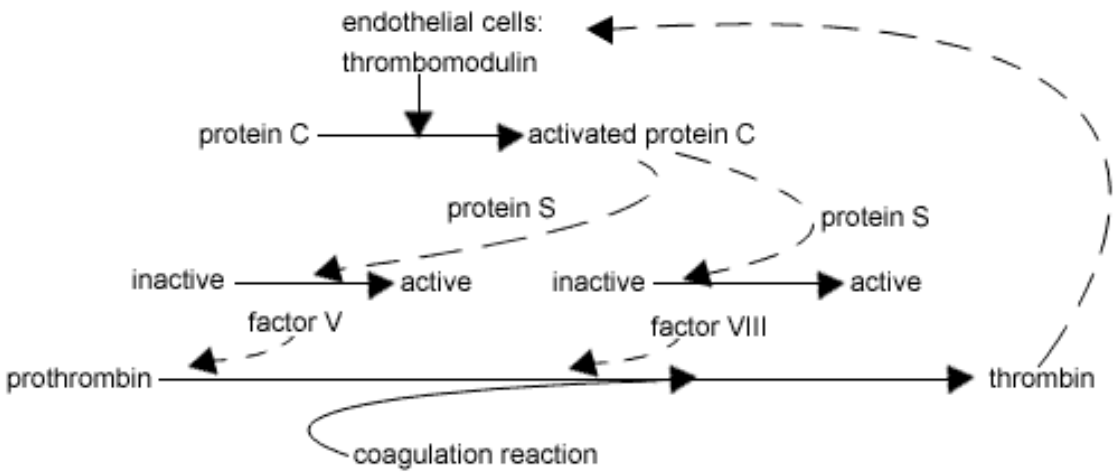
- zpočátku nadměrná koagulace (trombotický stav), ale posléze vyčerpání koagul. faktorů (krvácivý stav)
- koagulace při DIC je místně neohraničená a není primárně reakcí na poškození řečiště
- patogeneze
  - v cirkulaci není normálně přítomen TF!!!
    - endotel ani kr. bb. jej na svém povrchu neprodukují
  - při některých patologických stavech se vyskytuje a aktivuje faktor VII (a následně vnější cestu kr. srážení)
    - patologické zdroje TF
      - buňky jiných tkání – např. bb. plodu při porodu, rozsáhlá poranění, rozsev nádorových bb. při operaci atd.
      - patologické kr. elementy exprimující TF – např. při myelo- a lymfoproliferačních nemocech
      - patologicky aktivované endotelie a monocyty, které začnou exprimovat TF v membráně – např. endotoxinem při sepsi
      - TF z cytoplazmy erytrocytů uvolněný při hemolýze
- důsledky
  - 1. fáze - tvorba mikrotrombů v mikrocirkulaci
    - ischemie až gangrény
  - 2. fáze - hypo- až afibrinogenemie, trombocytopenie
    - krvácení do orgánů
  - patologicky vystupňovaná fibrinolýza





HYPERKOAGULAČNÍ STAVY (TROMBOFILIE)

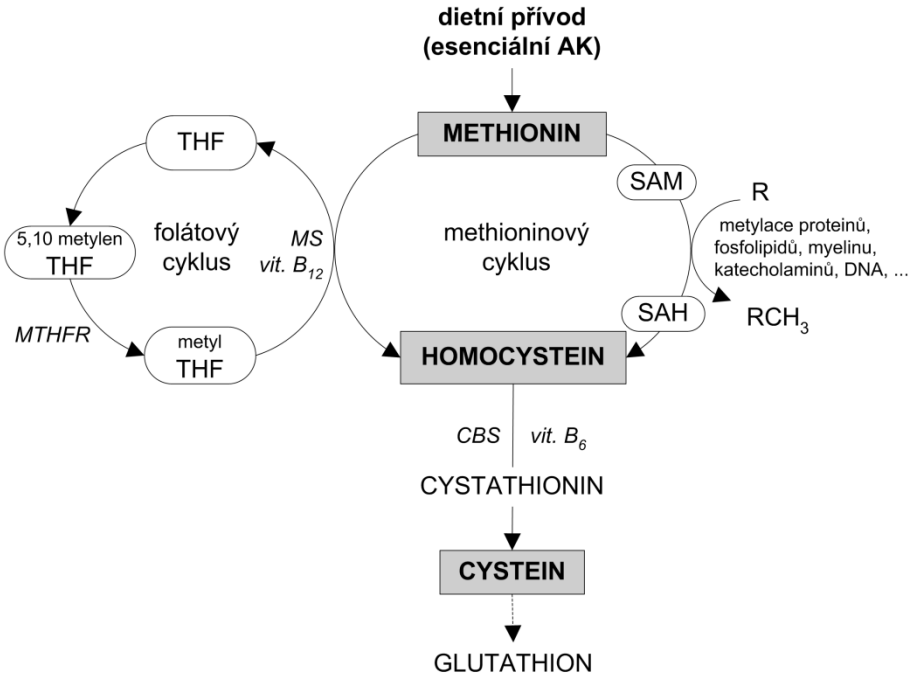
Hyperkoagulační stavy



- (A) vrozené trombofilie
  - (1) poruchy tvorby inhibitorů srážení
    - defekt ATIII (AR)
    - defekt proteinů C a S (AD)
    - syndrom rezistence fV k aktivovanému proteinu C (APCR)
      - nejčastější vrozená porucha ("Leidenská" mutace fV)
    - mutace protrormbinového genu (promotor → kvantitativní efekt)
    - hyperhomocysteinemie (mutace s genu pro MTHFR)
  - (2) porucha fibrinolýzy
    - ↑LP(a)
    - ↑ PAI-1 (promotor → kvantitativní efekt)

Hyperhomocysteinemie

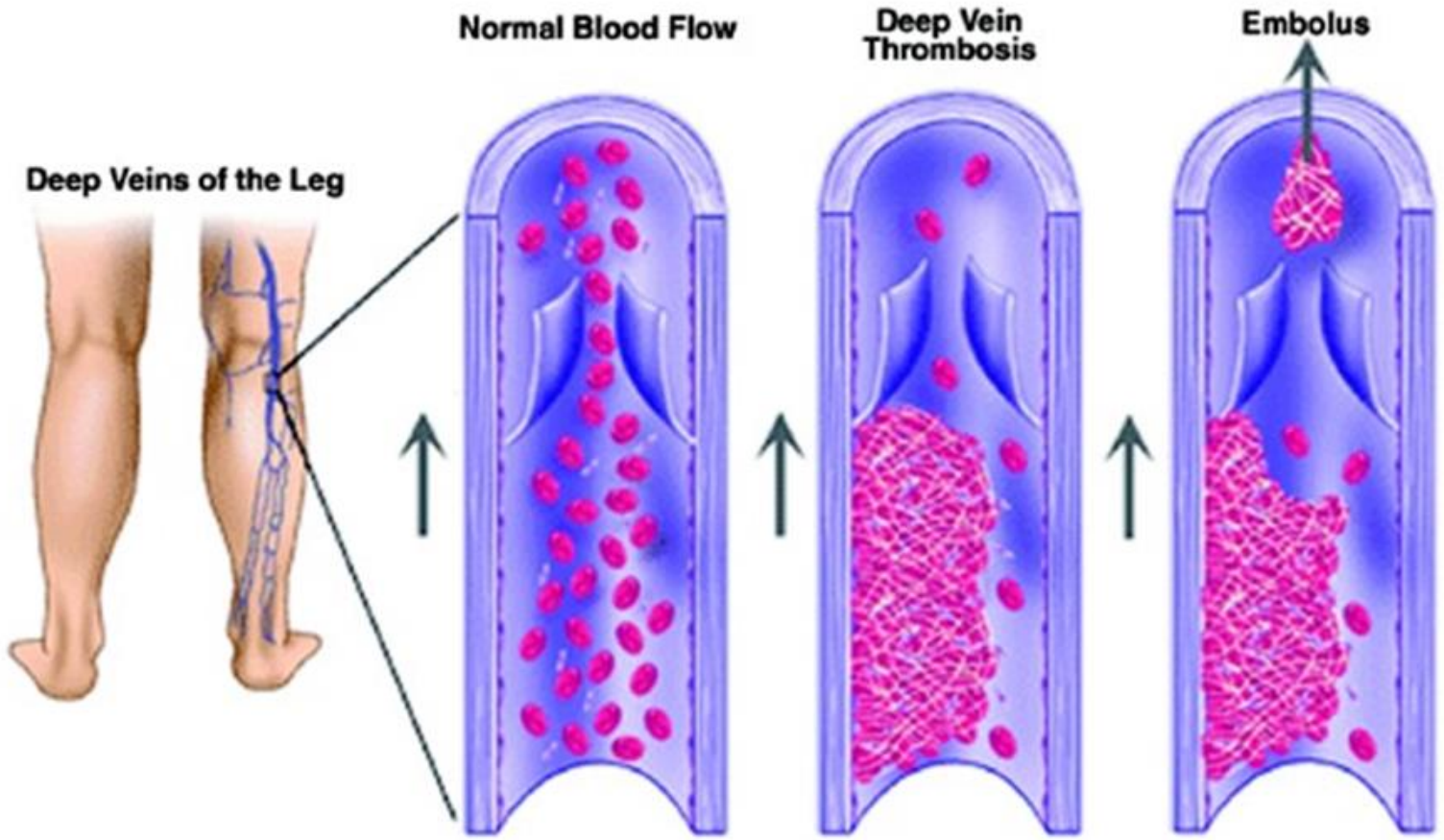
- homocystein je meziprodukt přeměny methioninu v methioninovém cyklu
  - je buď dále metabolizován na cystein
  - nebo remetylován zpět na methionin (ve folátovém cyklu)
- nutná přítomnost několika enzymů a jejich kofaktorů (vitaminů skupiny B, kyseliny listové)
- důvodem poruchy metabolizmu homocysteinu a následné HHcy mohou být genetické a nutriční faktory
  - mutace v genech kódujících enzymy
  - snížený příjem vitaminu B6, B12 a kyseliny listové
- HHcy =patologické zvýšení plazm. koncentrace homocysteinu
- HHcy je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy a trombembolizmu, poruch fertility a některých vývojových a neurologických abnormalit (rozštěpové vady páteře)
- homocystein způsobuje endotelovou dysfunkci a iniciuje apoptózu
- (A) monogenní homocystinurie
  - deficit cystathionin-β-syntázy vede v homozygotním stavu ke značné elevaci plazmatických hladin Hc
  - poměrně vzácné onemocnění
- (B) tzv. mírná hyperhomocysteinemie
  - polymorfizmus v genu pro metylentetrahydrofolátreduktázu (MTHFR)



Hyperkoagulační stavy

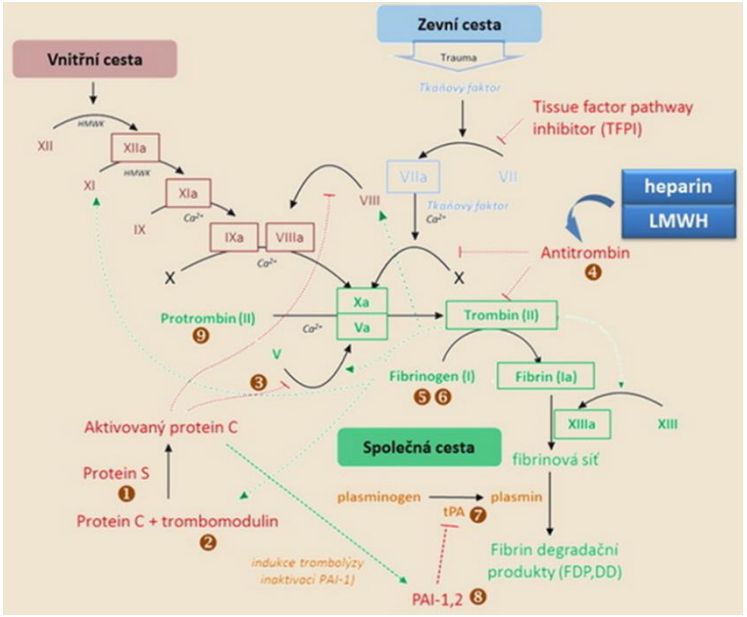
- (B) získané trombofilie
  - (1) klin. situace a komplikace léčby
    - imobilizace
    - hyperestrogenní stavy (těhotenství, orální kontraceptiva, HRT)
  - (2) patologické stavy
    - ateroskleróza
    - obezita (↑ PAI-1)
    - hyperviskózní syndromy
      - polycytémia vera, trombocytemie, sek. polyglobulie, gamapatie)
    - nádorová onem.
    - srdeční selhání
    - hyperlipidémie
    - nefrot. syndrom
    - žilní insuficience
    - antifosfolipidový syndrom
      - protilátky anti-kardiolipinové, lupus antikoagulans aj.
      - patofyziologie nejasná
- **Důsledky trombofilií**
  - vedou ke zvýšení rizika nebo až spontánním a často opakovaným venózním trombózám a trombemboliím (do plic nejčastěji)
  - komplikují aterosklerózu
    - trombóza plátu
  - popř. ke komplikacím těhotenství a infertilitě

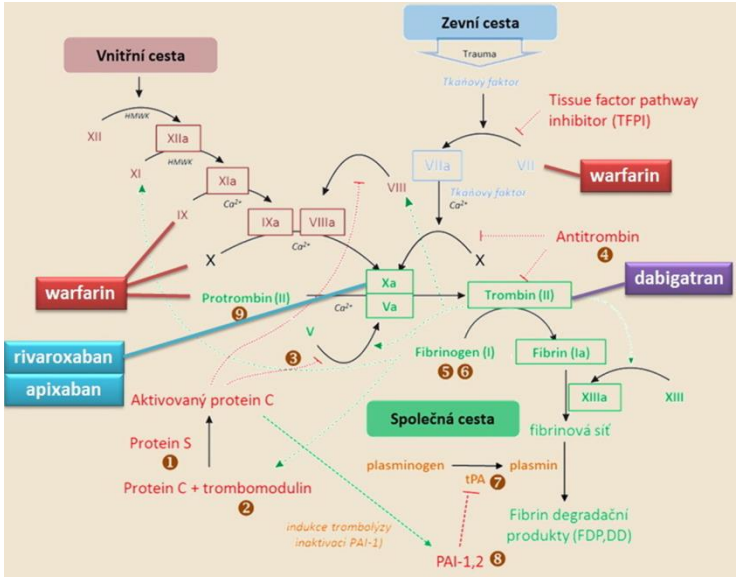
Hluboká žilní trombóza a následná plicní embolie



Antikoagulační léčba

- krátkodobá (profylaxe) i dlouhodobá
- mechanizmus účinku
  - přímá antikoagulancia = zasahují do srážecí kaskády
  - nepřímá = inhibice tvorby srážecích faktorů
- léčiva
  - parenterální
    - heparin
    - jeho nízkomolekulární deriváty
  - perorální
    - inhibitory vit. K (warfarin)
    - novější preparáty (gatrany, xabany)
- + antiagregační léčba!
  - např. acetylsalicylová kyselina, dipyridamol, ticlopididn, clopidogrel

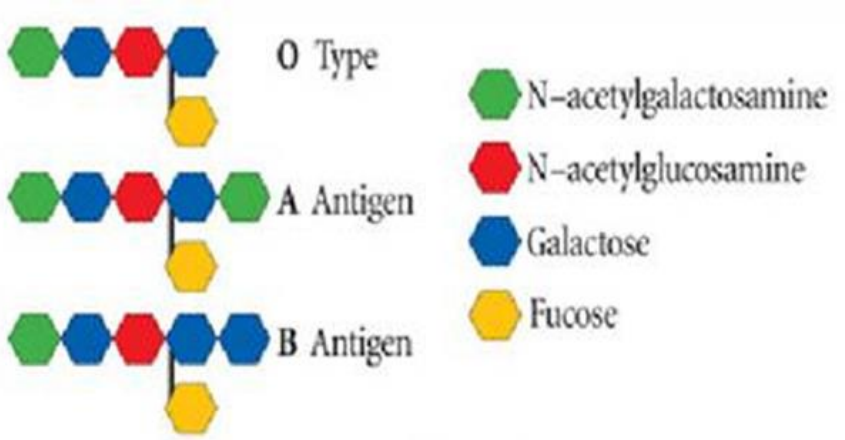




KREVNÍ SKUPINY, KREVNÍ TRANSFUZE A S NÍ SPOJENÉ PATOFYZIOLOGICKÉ STAVY

Krevní skupiny

- označení povrchových antigenů (aglutinogenů - sacharidů/bílkovin) na povrchu erytrocytů
  - AB0
    - A (42%), B (12%), AB (8%) 0 (38%)
    - přítomnost protilátek (aglutininů) proti chybějícím antigenům
      - trvale typ IgM
    - důvod tvorby není znám – podobnost s bakteriálními antigeny?
  - Rh
    - cca 40 antigenů, ale nejvýznačnějších je pět antigenů uložených na třech genech
    - nejsilnější je antigen D; pokud je antigen D přítomen na povrchu červených krvinek, označuje se krev jako Rh+, v opačném případě pak Rh−
  - další (cca 50)

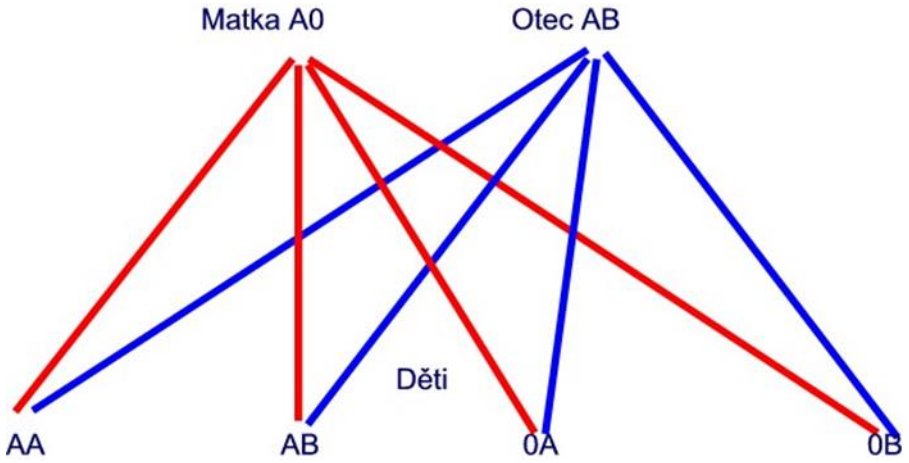


Obrázek č. 1
Antigenní určení systému AB0. Antigeny AB0 se liší jen jedním sacharidem na konci antigenu. Na obrázku je pouze uhlovodanová část antigenu.

	SKUPINA A	SKUPINA B	SKUPINA AB	SKUPINA 0
erytrocyty	A	B	AB	0
protilátky	Anti-B	Anti-A	žádné	Anti-A Anti-B
antigeny	A antigen	B antigen	A a B antigeny	žádné

Dědičnost AB0 skupin

- ch. 9q34
- gen pro glykosyltransferázu
- 3 alely
  - dominantní:
    - A
    - B
  - recesivní:
  - i (ii = sk. 0)

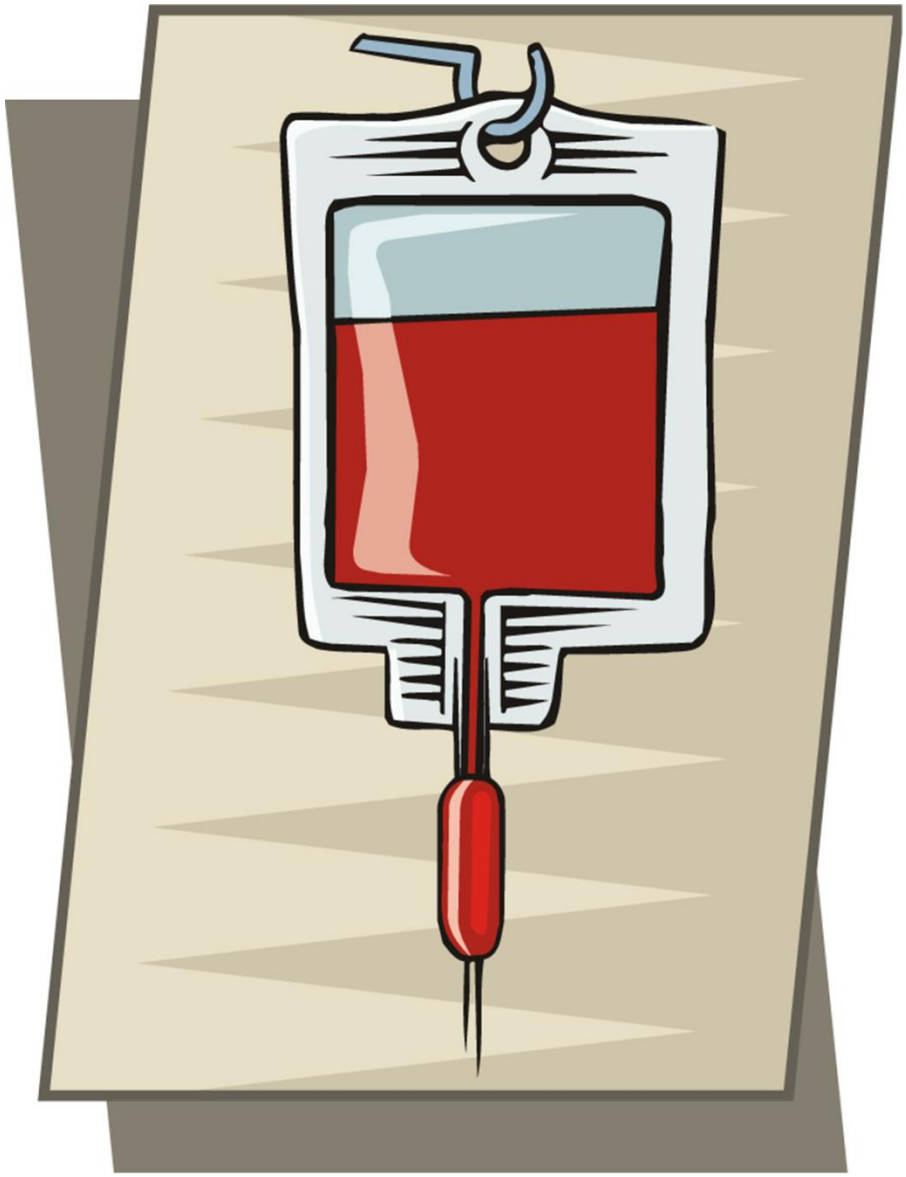


Mother's Blood Type	Father's Blood Type: A	B	AB	O	Child's Blood type Must Be
A	A or O	A, B, AB, or O	A, B, or AB	A or O	
B	A, B, AB or O	B or O	A, B, or AB	B or O	
AB	A, B, or AB	A, B, or AB	A, B, or AB	A or B	
O	A or O	B or O	A or B	O	

Mother's Blood Type	Child's Blood Type: A	B	AB	O	Father's Blood Type Must Be
A	A, B, AB or O	B or AB	B or AB	A, B, or O	
B	A or AB	A, B, AB or O	A or AB	A, B, or O	
AB	A, B, AB or O	A, B, AB or O	A, B, or AB		
O	A or AB	B or AB		A, B, or O	

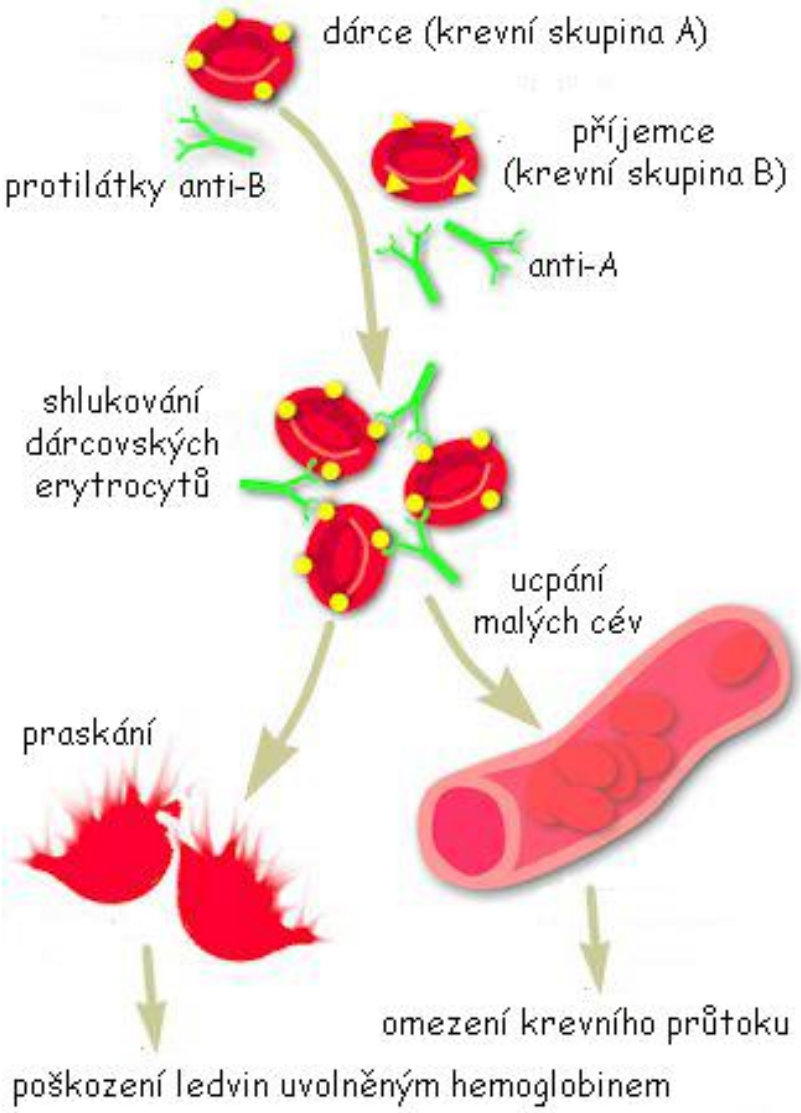
Hemoterapie

- transfuzní přípravky
  - plná krev
    - jen jako meziprodukt
  - erytrocytární přípravky
    - možná deleukotizace
  - trombocytární přípravky
  - čerstvě zmrazená plazma
  - granulocytární přípravky
- krevní deriváty
  - albumin
  - imunoglobuliny
  - koncentráty koagulačních faktorů
  - koncentráty inhibitorů

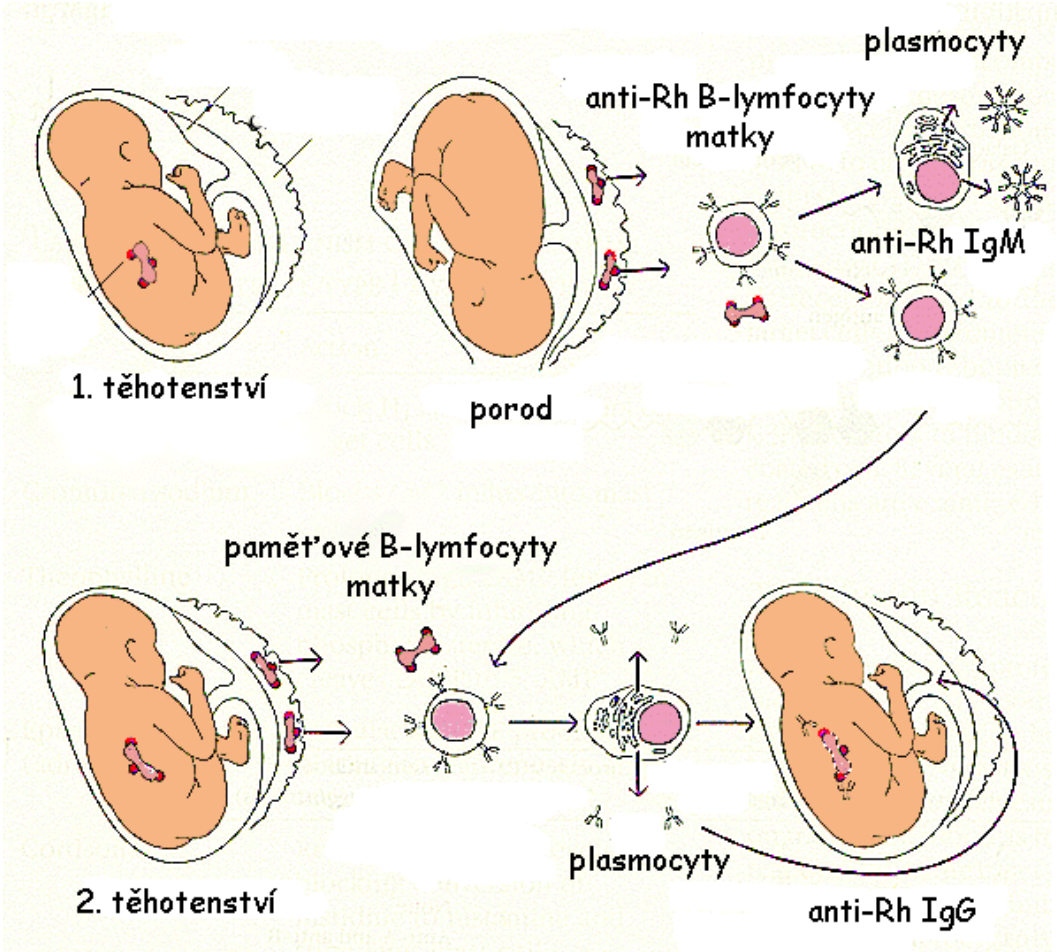


Patologické situace v souvislosti s krevními skupinami: transfuzní reakce

- AB0 inkompatibilita
  - anti-A, -B jsou IgM
  - rychlá, dramatická reakce
- další krevní antigeny (Rh, Kidd, Kell, Duffy)
  - IgG
    - opožděná (IgG jsou méně aktivní při aktivaci komplementu)
  - po mnohočetných AB0 kompatibilních kr. transfuzích



Patologické situace v souvislosti s krevními skupinami: Hemolytická nemoc novorozenců



- má podobný průběh jako transfuzní reakce
  - anti-Rh IgM produkované matkou během 1. těhotenství neprochází placentou a nepoškodí dítě
  - po porodu prvního dítěte odstraní tyto protilátky Rh^+ antigen dítěte z oběhu Rh^- matky
  - paměťové anti-Rh B-lymfocyty v matčině oběhu produkují anti-Rh^+ IgG během následující gravidity
    - IgG prochází placentou a poškodí plod (hemolýza plodu)
  - nutná prevence podáním anti-Rh protilátek do 48 hodin po prvním porodu
    - předejde se senzibilizaci matky

I agree O-positive is rather nice,
but my favourite by far is AB-negative...