

Hematologie

Hemostáza

Soubor procesů zabraňujících krvácení při poškození cévní stěny a současně zajišťujících tekutost krve

Na procesu se podílí:

- Cévní stěna
- Primární hemostáza
- Koagulace
- Fibrinolýza

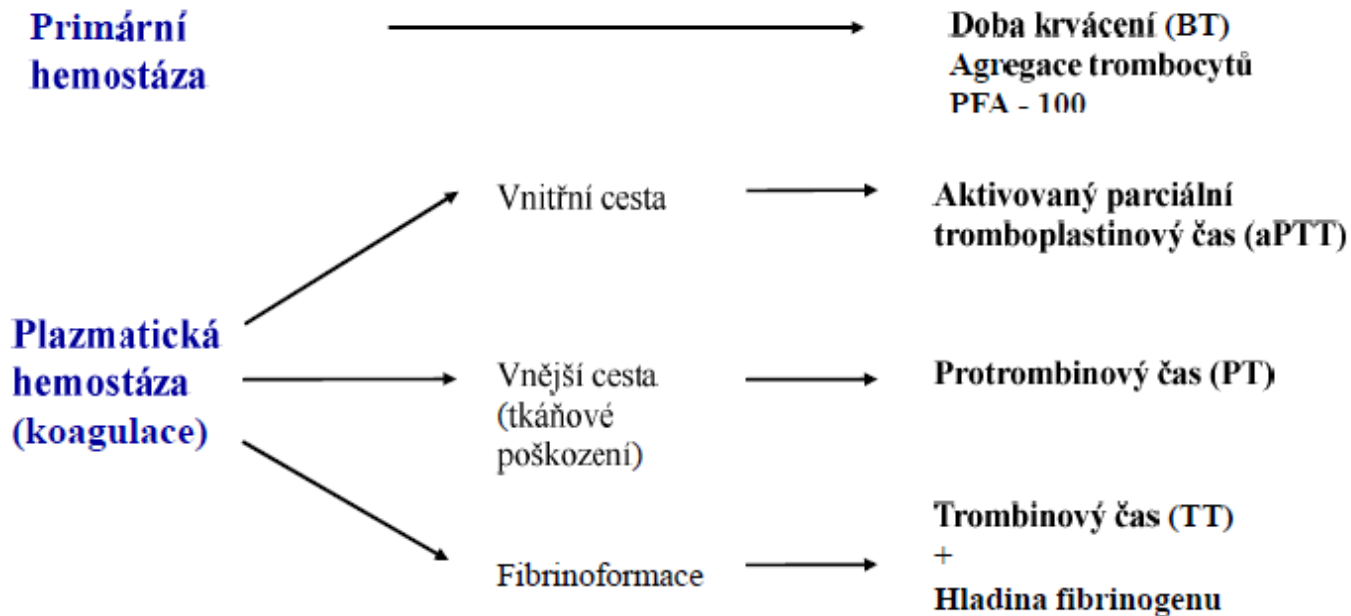
Anamnéza a fyzikální nález

- Epistaxe – častá pro poruchy destiček a von Willebrandovu nemoc
- Gingivální krvácení - takéž
- Kožní krvácení častěji poruchy destiček než koagulopathie
- Po poranění –vWD a destičkopathie
- Hematemaze a hemoptýza je hlavně lokální problém nepatří ke koagulopathiím (např. ruptura žaludečního vředu či krvácení z tumoru)
- Meléna (černá mazlavá stolice) – po krvácení z žaludečního vředu -- krev se natráví a zčerná.. lokální nález
- Hematurie - po infekci, PLT-pathie, vWD
- Krvácení ze vpichů - destičkopathie, DIC, hyperfibrinolýza
- Kloubní krvácení - typické pro hemofilii

-
- Anamnéza: věk prvních projevů, typ krvácení, spontální versus traumatické, specifické krvácení – viz dříve
 - Léky antikoagulancia (warfarin, LMWH, nová antikoag. NOAC), antiagregancia (aspirin, trombex, clopidogrel, ticagrelor apod.), NSA
 - Abusus – potátoři alkoholu
 - Rodinná dispozice – genetické choroby srážení krve

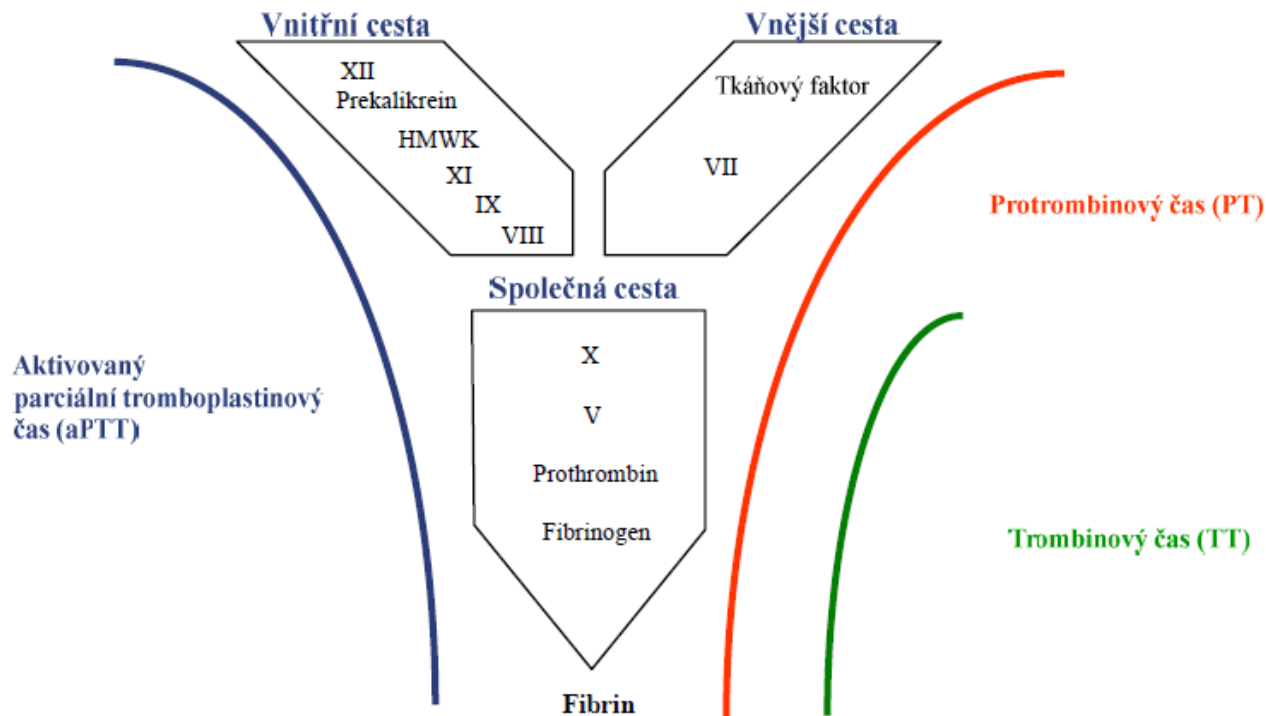
Testy na koagulaci

HEMOSTÁZA



Testy dle velikosti záběru

aPTT, PT a TT



Trombocytopenie

SNÍŽENÁ PRODUKCE DESTIČEK

- Aplázie kostní dřeně
- Infiltrace kostní dřeně
- Neefektivní tvorba (MDS)
- Selektivní porucha produkce destiček

ZVÝŠENÁ DESTRUKCE DESTIČEK

- Imunitní
- Neimunitní - sepse, DIC, TTP, HUS, HELLP

ZACHYCENÍ KREVNÍCH DESTIČEK SLEZINOU PŘI SPLENOMEGÁLII:

- Infekce
- Zánět
- Nádorové Onemocnění
- Strádavá Onemocnění
- Venostáza

ITP - VÝSKYT A PATOGENEZE

- **VÝSKYT:** nejčastější autoimunitní onemocnění v hematologii.

Průměrný roční přírůstek představuje 10-125 nových případů na 1 milion obyvatel za rok

Poměr muži/ženy je 1/3. 70% žen je mladších než 40 let

- **ETIOPATOGENEZE:** senzibilizace trombocytů pomocí

specifických protilátek, respektive navázáním imunokomplexů

(hlavně u dětských, post infekčních forem ITP) vede k jejich následnému imunologickému odstranění

ITP - KLINICKÉ FORMY

■ **AKUTNÍ FORMA:**

- častější u dětí, bez pohlavní predilekce, s častou infekční anamnézou a náhlým vznikem
- spontánní remise až v 80% případů

■ **CHRONICKÁ FORMA:**

- hlavně u dospělých, 3-4x častější výskyt u žen, plíživý vzestup symptomů, infekční anamnéza méně častá
- spontánní remise raritní, průběh chronický s recidivami

ITP - KLINICKÝ NÁLEZ

- **krvácivé projevy purpurového typu** (petechie, hematomy a ekchymózy, případně epistaxe, gingivální krvácení a menometroragie) = **jediná klinická známka onemocnění**
- **časté krvácení do GIT a urogenitálního traktu**
- **limitující je krvácení do CNS - 1% případů**
- *splenomegalie nepatří do obrazu ITP (i když až u 12% dětí s ITP je slezina palpovatelná)*

Laboratoř

Krevní obraz = jediná odchylky je ve sníženém počtu destiček někdy neobvykle velkých

Kostní dřeň aktivace megakaryocytopoézy

Antitrombocytární protilátka je pozitivní u 65% pacientů, může však být i u jiných onemocnění

Je zkrácená doba přežívání a je zvýšené odchyťávání destiček a jejich destrukce ve slezině

TROMBOTICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA

Těžké multisystémové onemocnění, charakterizované "pentádou" příznaků:

- **konzumpční trombocytopenie**
- **mikroangiopatická hemolytická anemie**
- **fluktující neurologický nález**
- **porucha renálních funkcí**
- **teplota**

P.S.: v posledních letech udáván až **7-násobný vzestup incidence** onemocnění
(3-7/1 milion obyvatel)

TTP - LABORATORNÍ NÁLEZ

■ Krevní obraz:

- **hluboká trombocytopenie** ($<20 \times 10^9/l$) hloubka nekoreluje s prognózou a mortalitou
- 1 studie PLT u TTP versus HUS: ($18 \times 10^9/l$ resp. $36 \times 10^9/l$) ale jenom omezený význam pro dif. dg (Vesely, 2000)
- **hemolytická anemie** - Coombs negativní - vyloučen autoimunní původ
- doprovázená záchytem schistocytů, vzestupem retikulocytů a LDH

■ Koagulační nálezy:

- **rutinní koagulační nálezy obvykle v normě** (dif. dg. DIC)
 - mírný vzestup D-dimérů, FDP, TAT komplexů
 - elevace PAI-1 a **trombomodulinu** - známky endoteliálního poškození - bez prognostického významu
- **stanovení diagnózy vyšetřením hladiny ADAMTS 13 a inhibitoru ADAMTS 13**

HEMOLYTICKO UREMICKÝ SYNDROM

- **Onemocnění klinicky podobné TTP (TTP/HUS syndrom) charakterizované kombinací konzumpční trombocytopenie, mikroangiopatická hemolytická anemie s dominantním renálním postižením**
- **1. Endemická forma (D⁻):** krvavé průjmy v předchorobí, infekce E. coli 0157:H7, nebo jinou verotoxin produkující mikroorganismy, častější u dětí
verotoxin → poškození endotelu (↑ ledviny) → mikrotrombotizace
- **2. Sporadická forma (D⁻):** sekundární po porodu, léčbě (mitomycin C, CS-A, takrolimus), transplantaci kmenových buněk - bez průjmu, často multiorgánové postižení
- **3. Familiární forma:** 5-10% HUS, vysoká mortalita 54% versus 3-5% u získaných forem
- **Laboratorní nález:**
 - hematologický nález (**hluboká trombocytopenie, hemolytická anemie**) jako u TTP
 - **renální postižení** až obraz akutního renálního selhání
 - normální hladiny depolymerázy vWF, deficit H faktoru u vrozených forem (inhibice C3)
- **Terapie:**
 - dětské D⁺ formy** - symptomatická, efekt kortikoidů a plazmy neprůkazný
 - sporadické D⁻ formy** - podobná TTP včetně terapie plazmou, nefrektomie (?)

HEMOFILIE A, B

- Recessivně dědičné krvácivé stavy, charakterizované deficitem koagulačního faktoru VIII (hemofilie A) nebo koagulačního faktoru IX (hemofilie B)
- Obě onemocnění jsou si **geneticky, biologicky a klinicky podobné**, dochází k nim v důsledku heterogenních defektů genů pro FVIII a FIX
- Výskyt onemocnění v populaci je u hemofilie A **1/10.000 obyvatel** a u hemofilie B **1/60.000 obyvatel**

HEMOFILIE A, B - DIAGNOSTIKA

- **Anamnéza** - osobní a rodinná anamnéza krvácení, **hlavně z matčiny strany**
- Vzhledem k lokalizaci genů na chromozomu X platí pro dědičnost hemofilie A a B určitá pravidla:
 - 1. **Skoro vždy postihuje jenom muže** (kromě, např.: některé dcery hemofilika a přenašečky)
 - 2. **Nemoc přenáší ženy**, většinou asymptomatické
 - 3. **Všechny dcery hemofilika jsou přenašečky**, ale jeho synové onemocnění nemají ani nepřenašejí
 - 4. Každá dcera přenašečky je s **pravděpodobnosti** 1:2 také přenašečkou a každý syn přenašečky je s pravděpodobnosti 1:2 postižen hemofilií
- Asi u **20-30% pacientů** dochází k onemocnění v **důsledku spontánních (de novo) mutací**, s negativní rodinnou anamnézou

HEMOFILIE A, B - KLINIKA

- **Krvácení – hlavní klinický symptom onemocnění**
 - rozsah a intenzita jsou závislé na hladině FVIII:C, resp. FIX:C
 - 1. Těžká forma:** FVIII:C, resp. FIX:C <1% (0,01 IU/ml)
 - časté spontánní + velké po minimálních úrazech a chirurgických výkonech
 - 2. Středně těžká forma:** FVIII:C, resp. FIX:C 1%-5% (0,01-0,05 IU/ml)
 - ojedinělé spontánní + po úrazech a při chirurgických výkonech
 - 3. Lehká forma:** FVIII:C, resp. FIX:C >5% (>0,05 IU/ml)
 - raritně spontánně + při větších úrazech a chirurgických výkonech

HEMOFILIE A, B - KLINIKA

- **90% krvácivých epizod u hemofilických pacientů představuje krvácení do kloubů a svalů**
- Kolenní a loketní klouby jsou vzhledem ke své relativní nestabilitě a kombinované rotačně-uhlové zátěži, postižené nejčastěji
- Intraartikulární **krvácení** s následnou autolýzou erytrocytů vede k **depozici železa** v synovii a chondrocytech kloubní chrupavky. Následkem recidivujících krvácení dochází k **synoviální hypertrofii**, která zvyšuje náchylnost kloubu k dalšímu **krvácení** (vzniká tzv. **cílový kloub** – locus minoris resistance)
Tento bludný kruh vede k dalšímu poškozování kloubního aparátu, k vzestupu koncentrace hydrolitických enzymů, **destrukci synovie, chrupavek a kostí, s ireverzibilním funkčním a anatomickým poškozením**
- Klinickou známkou krvácení je **bolest, následovaná otokem a fixací kloubu ve flexním postavení**

HEMOFILIE A, B - TERAPIE

- **Časná léčba** podaná už při prvních známkách krvácení může omezit rozsah krvácení a zabránit následnému tkáňovému poškození
 - zavedení tzv. **domácí terapie** u pacientů s těžkou formou onemocnění, při které si pacient sám aplikuje koncentráty FVIII, resp. FIX
- Jako zdroj koagulačních faktorů byly **v minulosti používané lidská plazma a kryoprotein** (připraven z čerstvé zmražené plazmy pomalým táním při 4 C)
 - lékem volby **koncentráty koagulačních faktorů** s dostatečnou virovou inaktivací, vyrobené z lidské plazmy, případně rekombinantní technikou
- **Profylaktická aplikace FVIII/FIX**
 - pravidelná substituční terapie (např. 20-40j/kg hmotnosti 3x/týden) s cílem zvýšit hladinu FVIII/FIX nad 1-2% a tak předejít krvácení a sekundárnímu poškození kloubů
 - pro ekonomickou náročnost (4x větší spotřeba) používaná zřídka (převážně u malých dětí)

MORBUS VON WILLEBRAND

- **Autosomálně recesivně dědičná krvácivá nemoc vznikající v důsledku poruch (kvant., resp. kvalit.) von Willebrandova faktoru (vWF)**
- **vWF - fyziologické funkce:**
 - 1. adheze trombocytů na místa cévního poškození
 - 2. stabilizace plazmatické hladiny FVIII v cirkulaci
- **Tvorba vWF:**
 - 85% syntetizováno v endotelu (skladován ve Weibel Paladeho tělískách)
 - 15% v megakaryocytech (skladován v alfa granulích trombocytů)
- Průměrná plazmatická koncentrace vWF je **10 mikrogramů/ml**
- Rozmezí normálních hodnot: od **40 do 240%** (komplikuje diagnostiku vWD)

DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULACE (DIC)

Koagulační disbalance mezi prokoagulační aktivitou trombinu a fibrinolytickou aktivitou plazminu, rezultující v **intravaskulární tvorbu fibrinu s trombotickými okluzemi v mikrocirkulaci,**

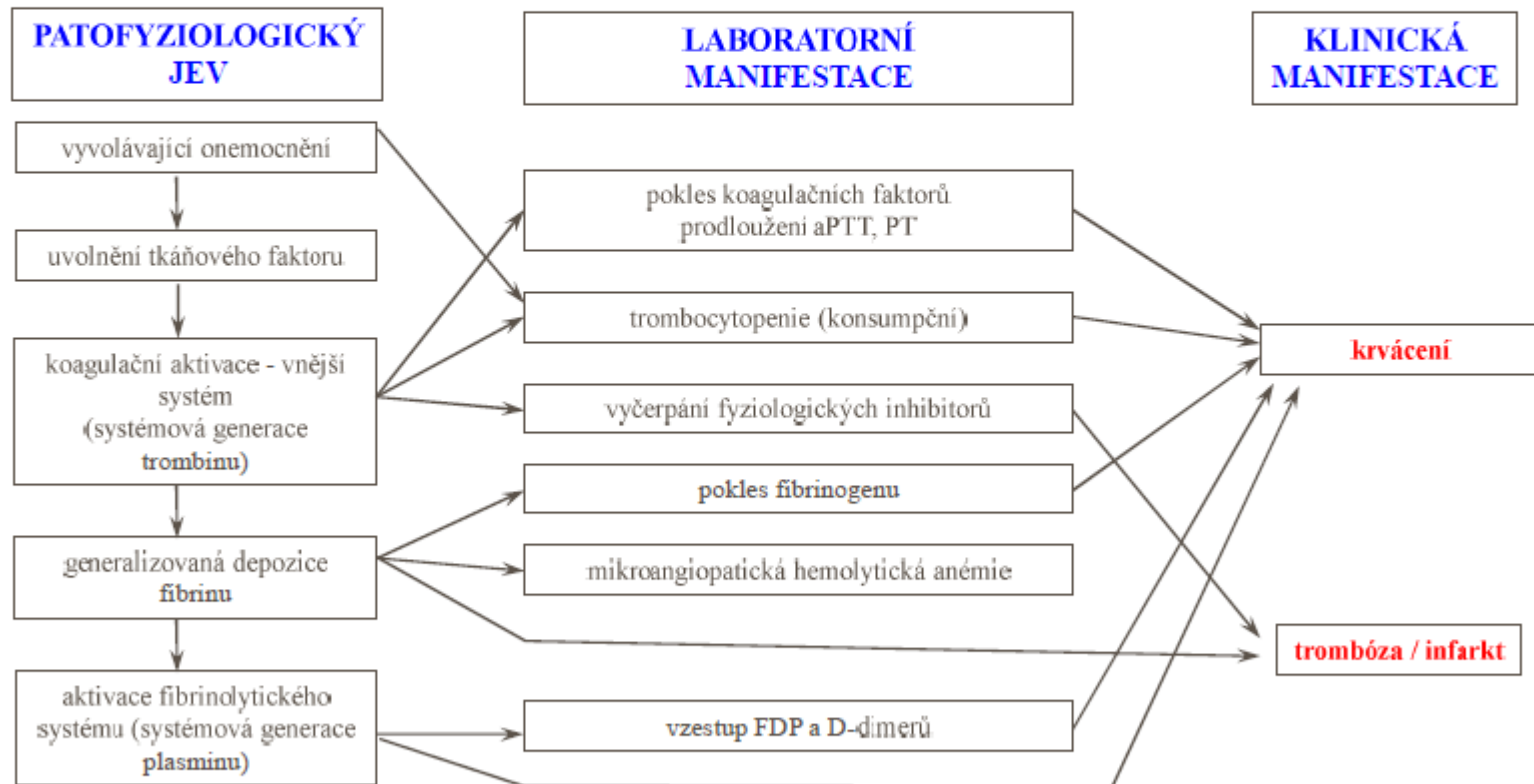
s následnou orgánovou ischemizací, **konzumpci koagulačních faktorů a krvácením**

- **DIC není samostatné onemocnění, ale syndrom, v přítomnosti kterého musíme vždy hledat a řešit vyvolávající příčinu**

KLINICKÉ STAVY SPOJENÉ S DIC

- **Sepse / těžká infekce** kterýkoliv mikroorganismus
- **Nádory** - solidní tumory
- myeloproliferativní / lymfoproliferativní nemoci
- **Trauma** - polytrauma, neurotrauma, tuková embolie
- **Porodnické komplikace** - embolizace plodovou vodou
- abrupce placenty
- retence mrtvého plodu
- **Orgánová destrukce** - např. těžká pankreatitída
- **Cévní abnormality** - Kasabach-Merritt syndrom
- velká cévní aneurysma
- **Těžké jaterní poškození**
- **Těžká toxická a imunologická reakce** - hadí uštknutí
- transfúzní reakce
- rejekce transplantátu

PATOFYZIOLOGIE DIC - KOAGULACE



DIC - KLINICKÝ OBRAZ

- **Variabilní a v závislosti na:**
 - druhu primárního onemocnění
 - rozsahu postižení (generalizovaný versus lokalizovaný)
 - časovém průběhu – tempu koagulační konzumpce (akutní versus chronický)
- ***Akutní forma DIC***
- nejčastějším iniciálním klinickým projevem akutní formy je **krvácení** - důsledek konzumpce trombocytů a trombin senzitivních koagulačních faktorů (faktory I, V, VIII a XIII)
- cirkulační obstrukce (depozice fibrinu v mikrocirkulaci) → hypoperfuze orgánů, jejich ischemizace, vznik infarktů a nekróz (predilekčně postižení plic, CNS, ledvin, GIT a kůže), ale postižení kteréhokoliv orgánu je možné
- **Bez adekvátního terapeutického zásahu dochází k šokovému stavu až úmrtí**

AKUTNÍ DIC - KLINICKÉ PROJEVY

Orgánové postižení	Známky mikrotrombotizace	Známky hemoragické diatézy
Neurologické	Multifokální postižení, delírium, koma	Intracerebrální krvácení
Kožní	Ischemizace, povrchové nekrózy	Krvácení z vpichů, petechie, ekchymózy, hematomy
Renální	Oligurie, azotemie, kortikální nekrózy	Hematurie
Plicní	ARDS	Intersticiální krvácení, ARDS
Gastrointestinální	Akutní ulcerace	Masivní krvácení