



Získané poruchy krevního srážení

Buliková A

Oddělení klinické hematologie

Fakultní nemocnice

rozdělení poruch krevního srážení

podle jednotlivých systémů krevního srážení

destičky, plazmatický systém, systém inhibitorů krevního srážení, fibrinolytický systém

podle funkčního dopadu

hyper-, hypo-, kombinace (často u získaných poruch)

podle mechanismu vzniku

vrozený či získaný (imunopatologický, konzumpční, hypoprodukční či provázený produkcí nadměrnou...)



charakteristika získaných poruch hemostázy porovnání s vrozenými

jsou časté (zejména krvácivé dispozice)
systém krevního srážení je obvykle alterován na
více místech
mají často „trombohemorhagickou“ klinickou
manifestaci



SYNDROM DISEMINOVANÉ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULCE

- doprovází řadu nemocí a klinických situací
- je charakterizován systémovou aktivací koagulačních procesů, což vede ke vzniku četných fibrinových sraženin a následnému orgánovému resp. multiorgánovému selhání; díky spotřebě trombocytů a koagulačních faktorů mohou následně vznikat krvácivé projevy
- ...systémová a současná přítomnost trombinu a plazminu v cirkulaci..
- nikdy nevzniká bez příčiny
- odhalení příčiny vzniku je základní podmínkou diagnostiky i léčby



DIC - ETIOLOGIE

- uvolnění tkáňového faktoru
- kontakt s cizím povrchem
- porucha mikrocirkulace
- přítomnost endotoxinu
- uvolnění fosfolipidů (tzv. parciálních tromboplastinů)
- porucha monocyto-makrofágového systému
- infuze/průnik aktivních koagulačních faktorů, lipidů a jiných látek s obdobným účinkem
- koagulačním faktorům podobné enzymy/látky, např. hadí jedy



ZÍSKANÉ INHIBITORY

- **specifické** - namířené proti jednotlivým faktorům či přirozeným inhibitorům, jsou provázeny častěji krvácivou, méně často protrombotickou tendencí (vždy můžeme zjistit deficit faktoru/inhibitoru, proti němuž je protilátka namířena, méně často i vlastní inhibitor)
- **nespecifické** - reagují s celými komplexy (antifosfolipidové protilátky, monoklonální protilátky, heparin-like inhibitory); jejich klinická manifestace může být různá od protrombotické, přes trombohemorhagickou až po krvácivou
- *výskyt*: často systémová či nádorová onemocnění, chronické záněty, těhotenství, někdy bez zjistitelné příčiny

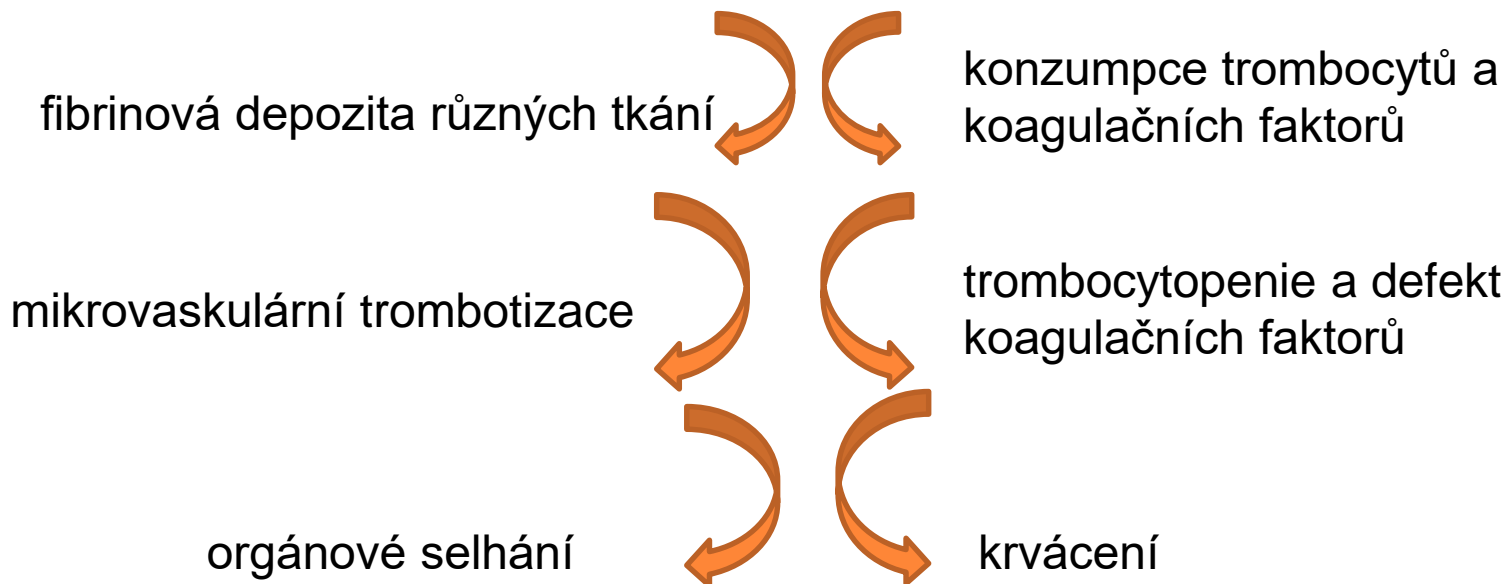


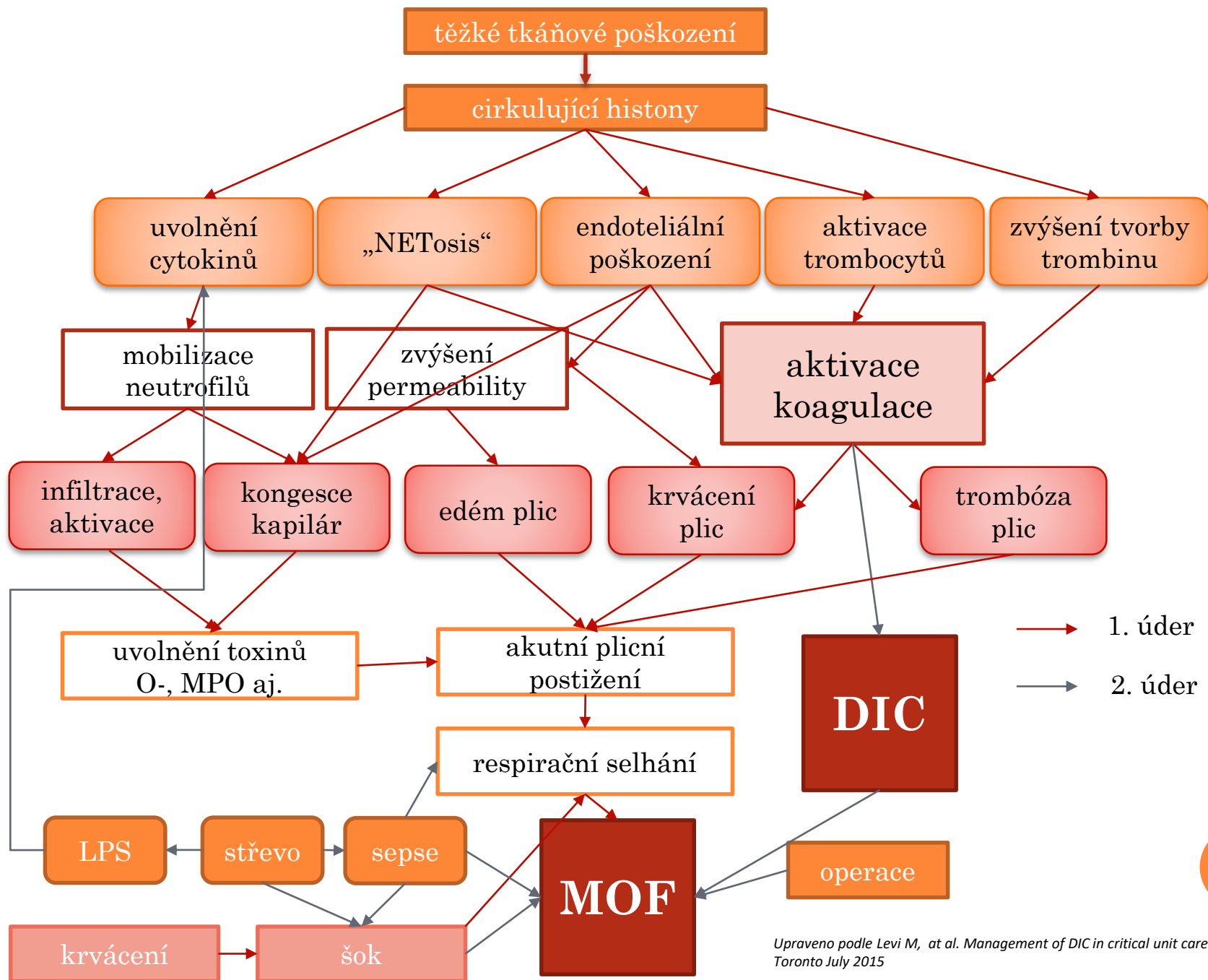
PATOFYZIOLOGIE VZNIKU DIC

choroba vyvolávající DIC

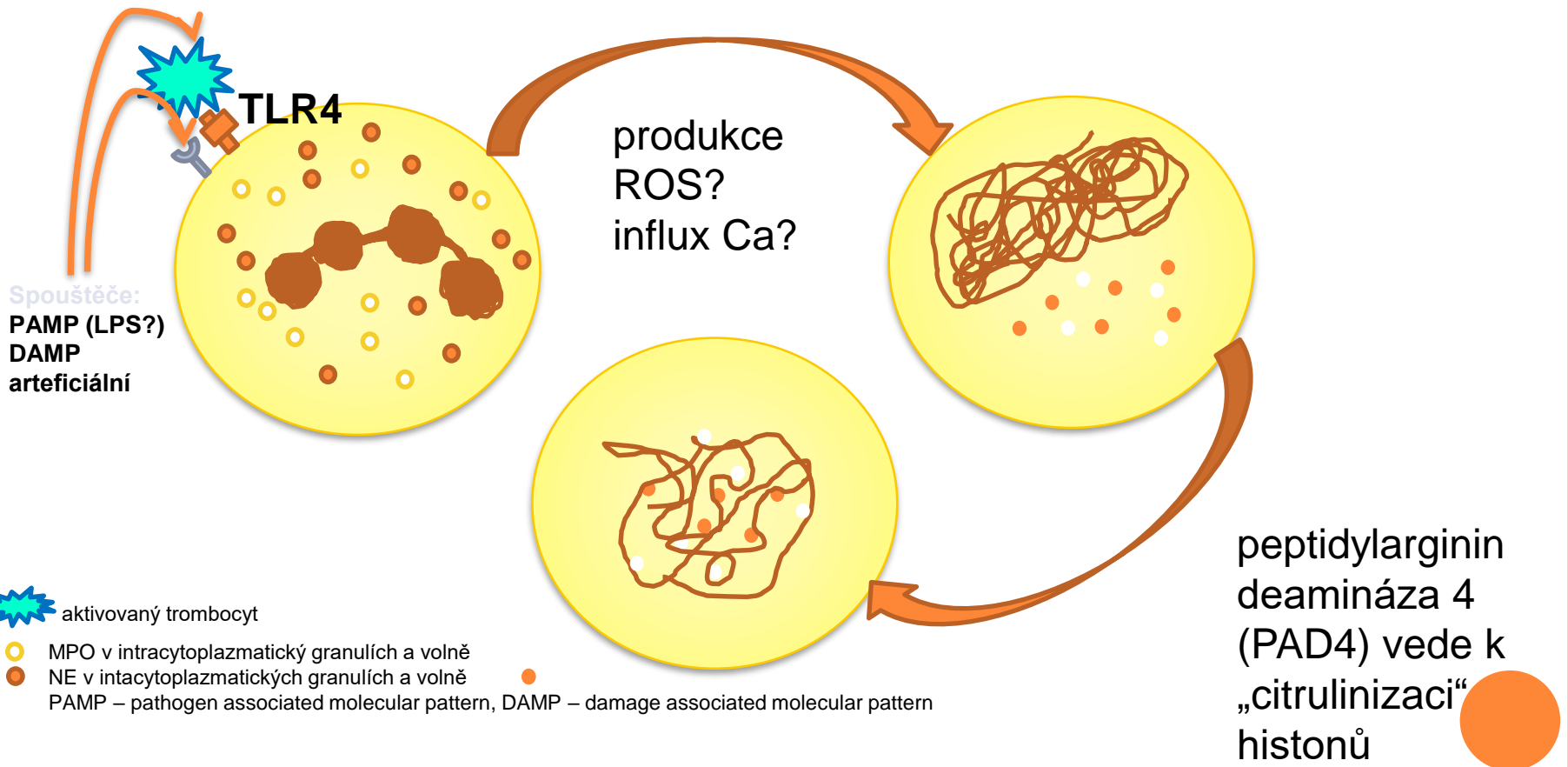


systemová aktivace krevního srážení

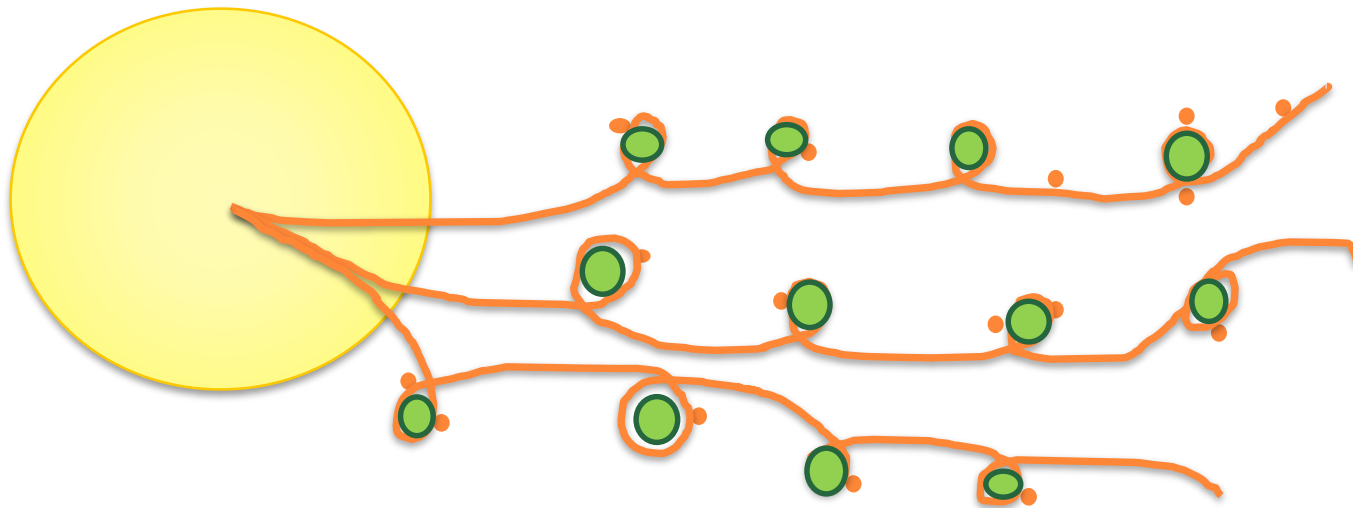




Netóza – proces tvorby extracelulárních neutrofilových pastí (NETs)



Netóza – proces tvorby extracelulárních neutrofilových pastí (NETs)



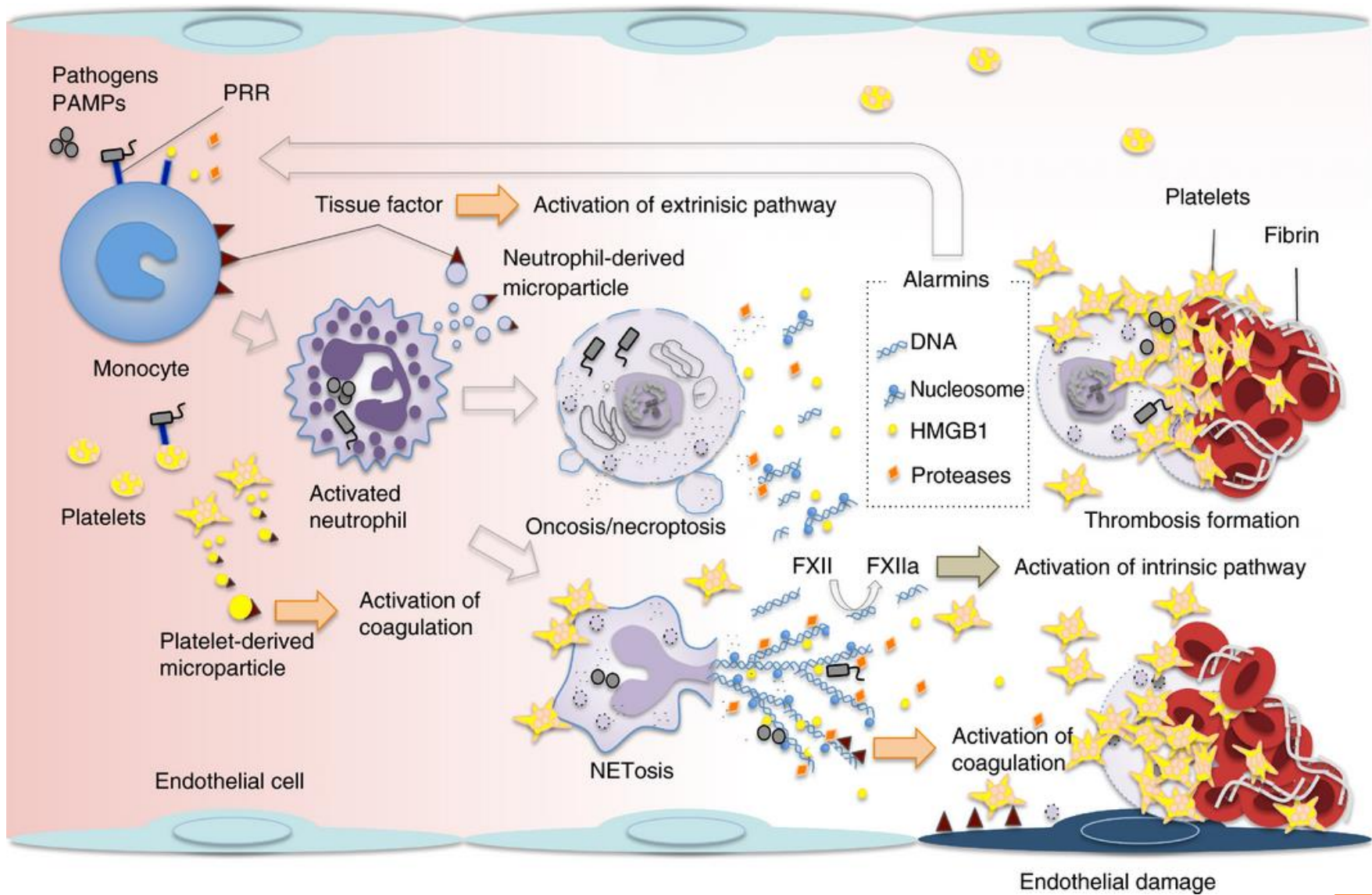
Co je součástí NETs?

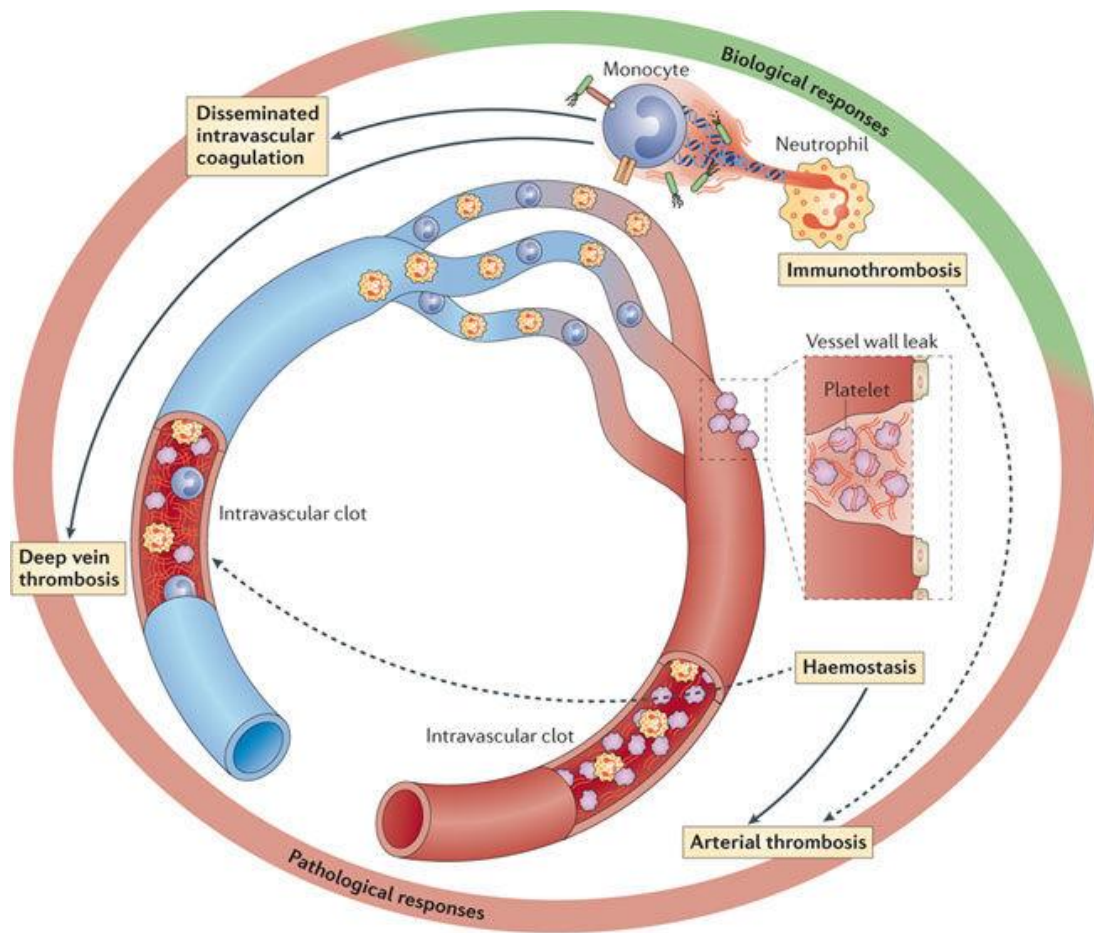
extracelulární DNA a histony /zřejmě citrulinozované/ ve formě nukleosomů jako matrix

antimikrobiální působky: myeloperoxidáza, neutrofilní elastáza jako hlavní ingredience

dále: katepsin G, pentraxin, laktoferrin, matrixová metaloproteináza 9 (MMP9), peptidoglykan rozpoznávající protein 1 (PGLYRP1)







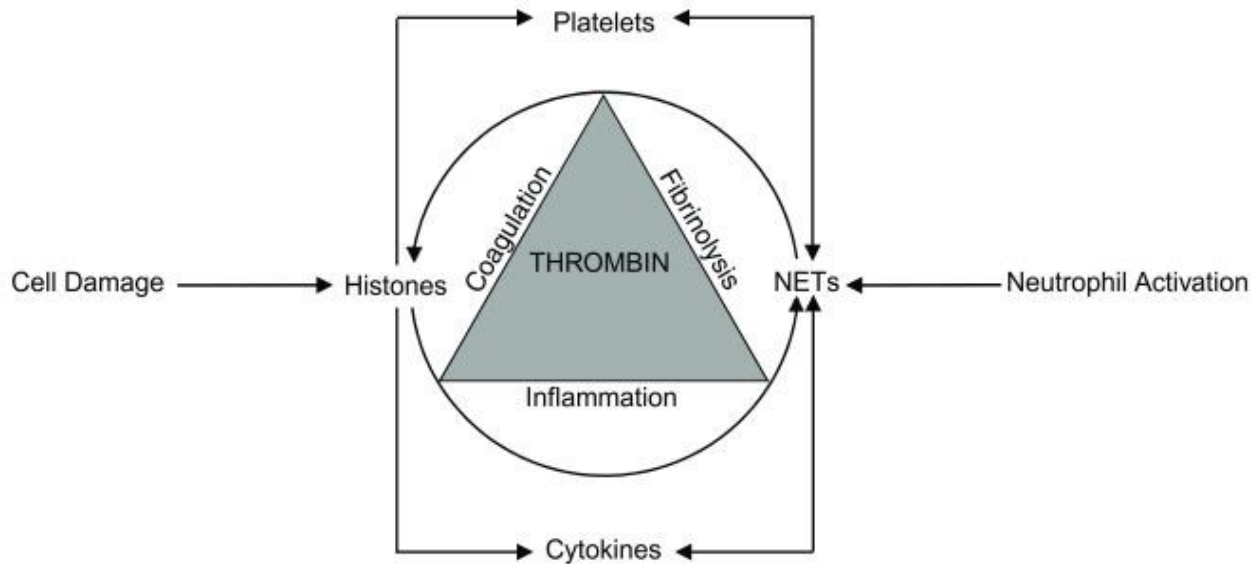
přirozená imunotrombóza je alterována mj. v případech:

- lokální akumulace buněk přirozené imunity (monocyty, neutrofily)
- při spouštění nadměrné zejména suicidální netózy
- jakákoli nadměrná NETs indukovaná imunotrombóza, která neslouží k zamezení šíření mikrobů, je patologická, ať již je indukovaná jakkoli

Nature Reviews | Immunology



SOUČASNÉ NÁZORY NA PATOFYZIOLOGII DIC – ROLE CIRKULUJÍCÍCH HISTONŮ A NETS CIRCULUS VITIOSUS



ROLE NETS A EXTRACELULÁRNÍCH CIRKULUJÍCÍCH HISTONŮ U DIC

Cytotoxické

- Disrupce buněčné membrány
- Influx Ca a ic. „předávkování“
- Aktivace signálních drah cestou TL receptorů
- Efektory tkáňového poškození zapříčiněného komplementem

Prozánětlivé

- Uvolnění IL-6, TNF- α , IL-1
- Aktivace NF-kB
- Aktivace inflammasomu (vede k pyroptóze)

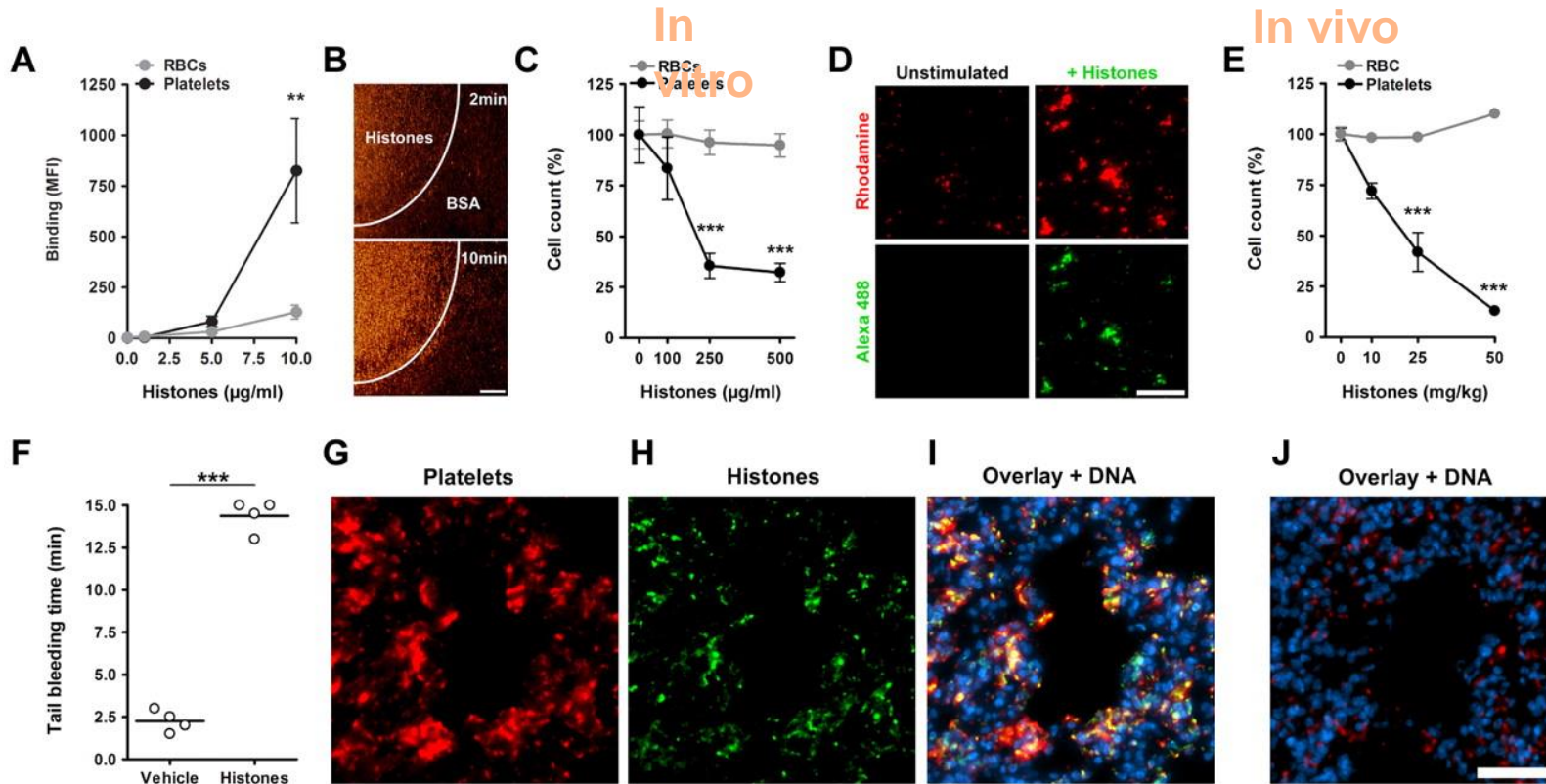
Prokoagulační

- Exprese TF
- Aktivace trombocytů
- Exprese negativně nabitých fosfolipidových povrchů
- Redukce endogenních antikoagulantů

Antifibrinolytické

- Snížení aktivace plasminogenu
- Zvýšení resistance trombu k působení plazminu
- Zvýšení denzity sraženiny a rozměru fibrinových vláken

Histony indukují tromocytopenii.



PATOGENY INDUKUJÍCÍ NETs - PAMP

- S. aureus
- S. pyogenes
- E. coli
- Shigella flexneri
- H. Influenzae
- Yersinia enterocolitica a Yersinia pseudotuberculosis
- Mannheimia haemolytica
- Mycobacterium tuberculosis
- Candida albicans
- Aspergillus fumigatus
- Aspergillus nidulans
- L. amazonensis
- Toxoplasma gondii
- HIV-1
- influenza



S TKÁŇOVÝM POŠKOZENÍM ASOCIOVANÉ AKTIVÁTORY NETÓZY - DAMPS

- PMA (artificiálně)
- hem (volný)
- TNF
- Interleukin-8
- Interleukin-5 + C5a
- GM-CSF + C5a
- Interferon + C5a
- ANCAs
- H₂O₂
- High mobility group box 1



SSC ISTH TORONTO 2015

LEVI: MANAGEMENT OF DIC IN CRITICAL UNIT CARE

- etiologicky:
 - podíl závažného postižení a hypoperfúze, hypoxémie/ischémie, role annexinu II
- patofyziologicky:
 - aktivace koagulace (TF)
 - insuficience antikoagulace (TFPI, AT, PC, TM)
 - inhibice fibrinolýzy (PAI-1)
 - systémová fibrino(geno)lýzy (t-PA, elastázy neutrofilů, alfa2antiplazmin)



VÝSKYT DIC

- těžké trauma 50-70% (dnes TIC!)
- porodnické komplikace 50%
- G-sepse 30-50%
- solidní nádory 15-20%
- obrovský hemangiom 25%
- aneurysma břišní aorty 1%



KLINIKA DIC


Akutní

(dekompenzovaná)

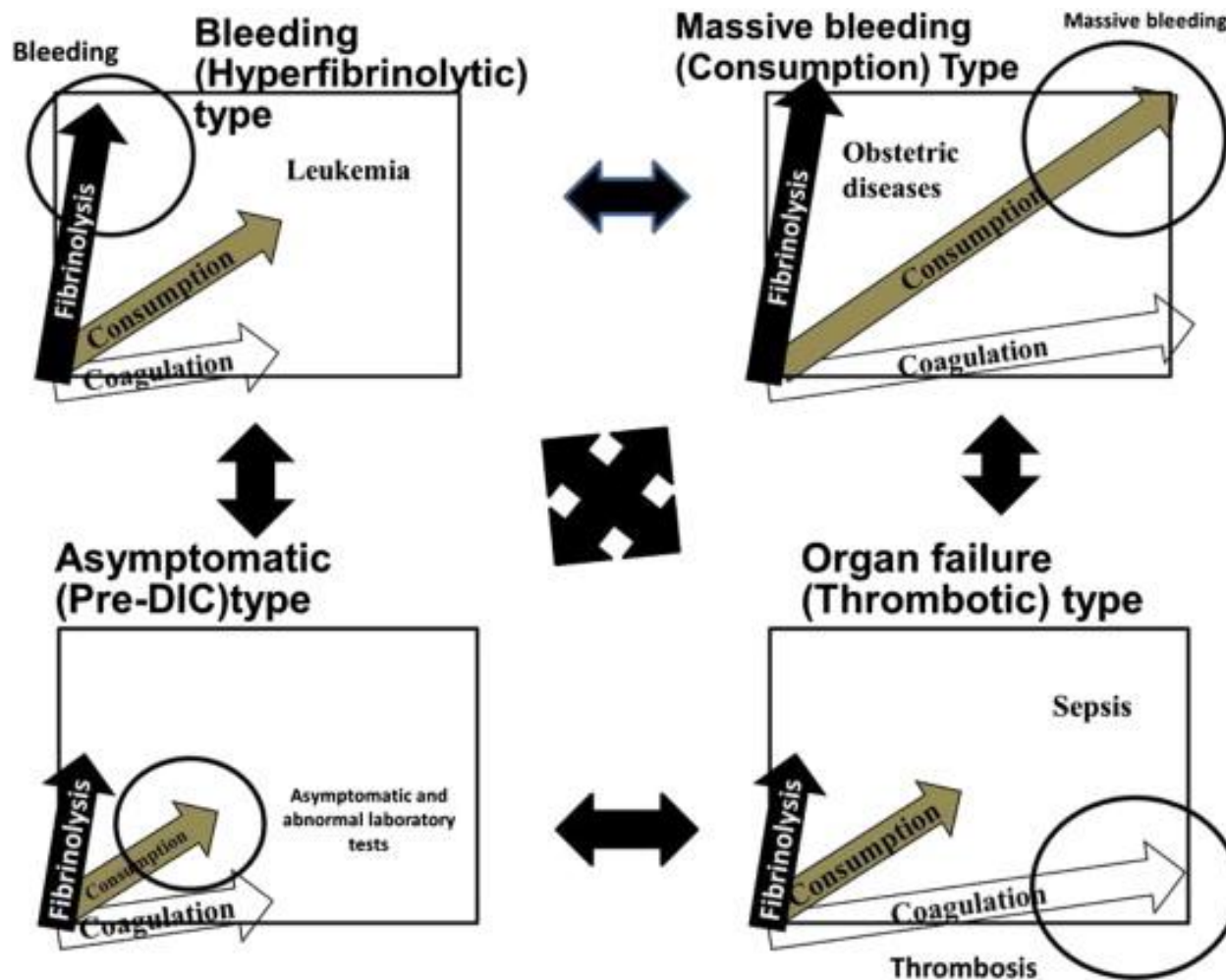
- prudký průběh
- bohatá symptomatologie
- závažný výchozí stav
- problematická odpověď na terapii
- vysoká mortalita

Chronická

(kompenzovaná)

- pozvolný průběh
 - často asymptomatická
 - chronické onemocnění
 - terapie většinou není nutná
 - zhoršuje další projevy
- 

Čtyři typy DIC dle převažující klinické manifestace



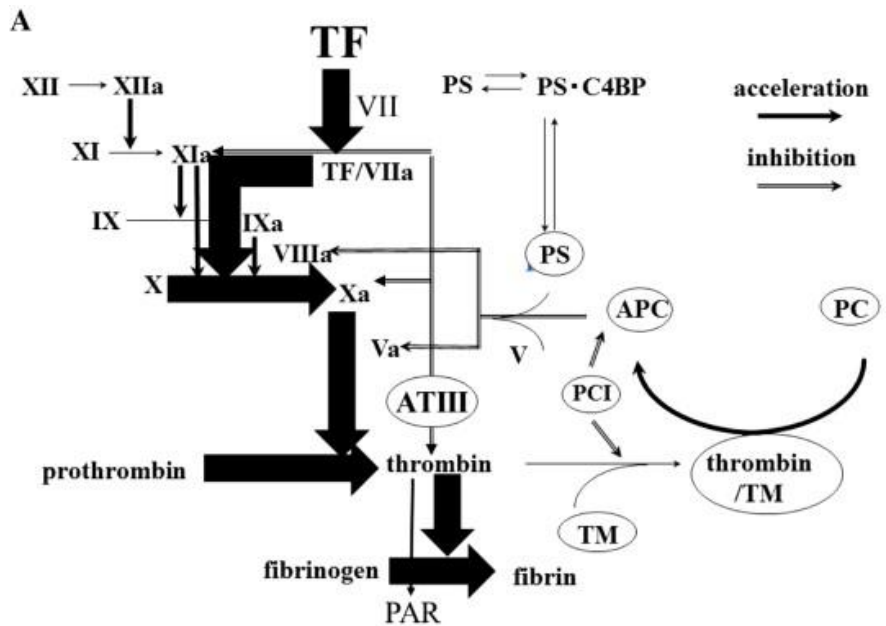
Hideo Wada, Takeshi Matsumoto, Yoshiki Yamashita, Tsuyoshi Hatada

Disseminated intravascular coagulation: Testing and diagnosis

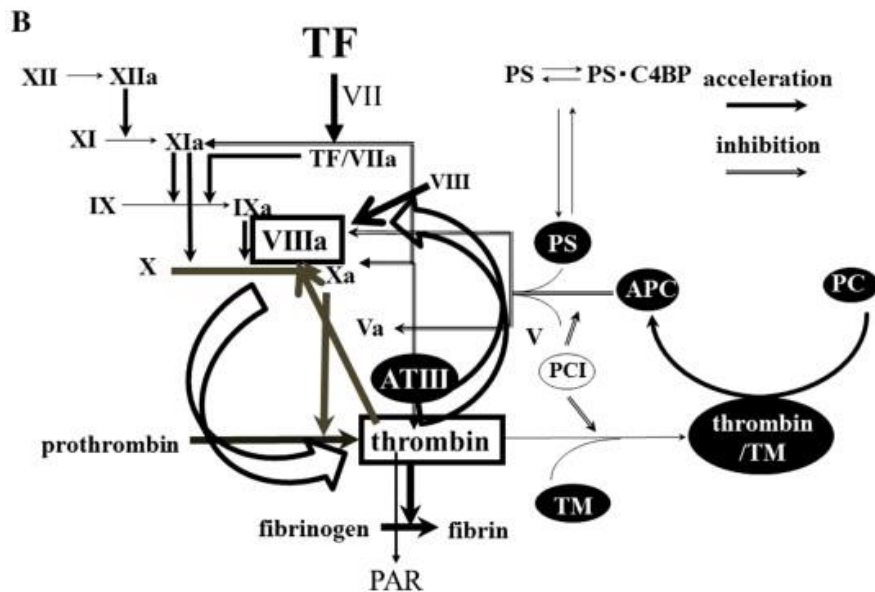
Clinica Chimica Acta, Volume 436, 2014, 130–134

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.04.020>





Odlišné způsoby
aktivace krevního
srážení u různých
typů DIC:
porovnání leukémie (A)
a sepse (B)



LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ U DIC

Absolutní minimum:

- počet krevních destiček
- hladina fibrinogenu
- test na přítomnost fibrin degradačních produktů (či solubilního fibrinu)
- protrombinový čas

Doporučuje se:

- stanovení hladiny antitrombinu
- aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas)

Podstatný může být vývoj/změna v čase – monitorovat!



ISTH DIAGNOSTICKÉ KRITERIA PRO DIC

- „OVERT“ DIC

1. Risk assessment: does the patient have an underlying disorder known to be associated with overt DIC?

If yes: Proceed.

If no: Do not use this algorithm.

2. Order global coagulation tests (platelet count, prothrombin time, fibrinogen, fibrin-related marker).

3. Score global coagulation test results.

- Platelet count

(>100 = 0; <100 = 1; < 50 = 2)

- Elevated fibrin related marker (e.g. D-dimers; fibrin degradation products)

(no increase = 0; moderate increase = 2; strong increase = 3)

- Prolonged prothrombin time

(< 3 s = 0; > 3 but < 6 s = 1; > 6 s = 2)

- Fibrinogen level

(>1.0g L⁻¹ = 0; < 1.0g L⁻¹ = 1)

5. Calculate score

If ≥ 5 : compatible with overt DIC: repeat score daily

If < 5 : suggestive (not affirmative) for non-overt DIC: repeat next 1–2 days.



DIAGNOSTICKÉ ISTH KRITERIA PRO DIC

- NON OVERT DIC

1. Risk assessment: does the patient have an underlying disorder known to be associated with DIC?
yes = 2, no = 0

2. Major criteria

Platelet Count	$>100 \times 10^9 \text{ l}^{-1} = 0$	$<100 \times 10^9 \text{ l}^{-1} = 1$	Rising = -1	Stable = 0	Falling = 1
PT Prolongation	$<3 \text{ s} = 0$	$>3 \text{ s} = 1$	Falling = -1	Stable = 0	Rising = 1
Fibrin related-markers	Normal = 0	Raised = 1	Falling = -1	Stable = 0	Rising = 1

3. Specific criteria

Antithrombin	Normal = -1	Low = 1
Protein C	Normal = -1	Low = 1
-----	Normal = -1	Abnormal = 1

4. Calculate score:

LABORATORNÍ NÁLEZY U DIC DLE TYPU

test	změna u DIC	typ DIC	časté jiné příčiny
PT	prodloužení	OF, B, MB	jaterní dysfunkce, vitK deficit, velké krvácení....
DD, FDP	zvýšení	B, NS, OF	VTE, operace, hematomy...
fibrinogen	snížení	B, MB	jaterní dysfunkce
trombocyty	snížení	OF, MB, B, NS	hypersplenismus, sepse, dřevňové postižení, imunitní vlivy, léky...
aPTT	bifázická křivka prodloužení	OF B, MB	infekce jaterní dysfunkce, heparin, masivní krvácení
AT/PC/PS	snížení	OF	jaterní dysfunkce, capillary leak syndrom
SF/TAT	zvýšení	OF, NS, B, MB	VTE, operace
TM	zvýšení	OF	renální dysfunkce, orgánové selhání
vWFpp, PAI-1	zvýšení	OF	orgánové selhání jiné geneze
ADAMST13	snížení	OF	jaterní dysfunkce, trombotické mikroangiopatie
PPIC	zvýšení	B, MB	VTE, operace

OF – DIC s orgánovým selháním, B – DIC s krvácením, MB – DIC s masivním krvácením, NS – non-symptomatický typ DIC

DIAGNOSTICKÁ KRITERIA PRO DIC

- British Committee for Standards in Haematology (BCSH)
- Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis (JSTH)
- Italian Society for Thrombosis and Hemostasis (SISST)
- Subcommittee for DIC of the Scientific and Standardization Committee (SSC ISTH)



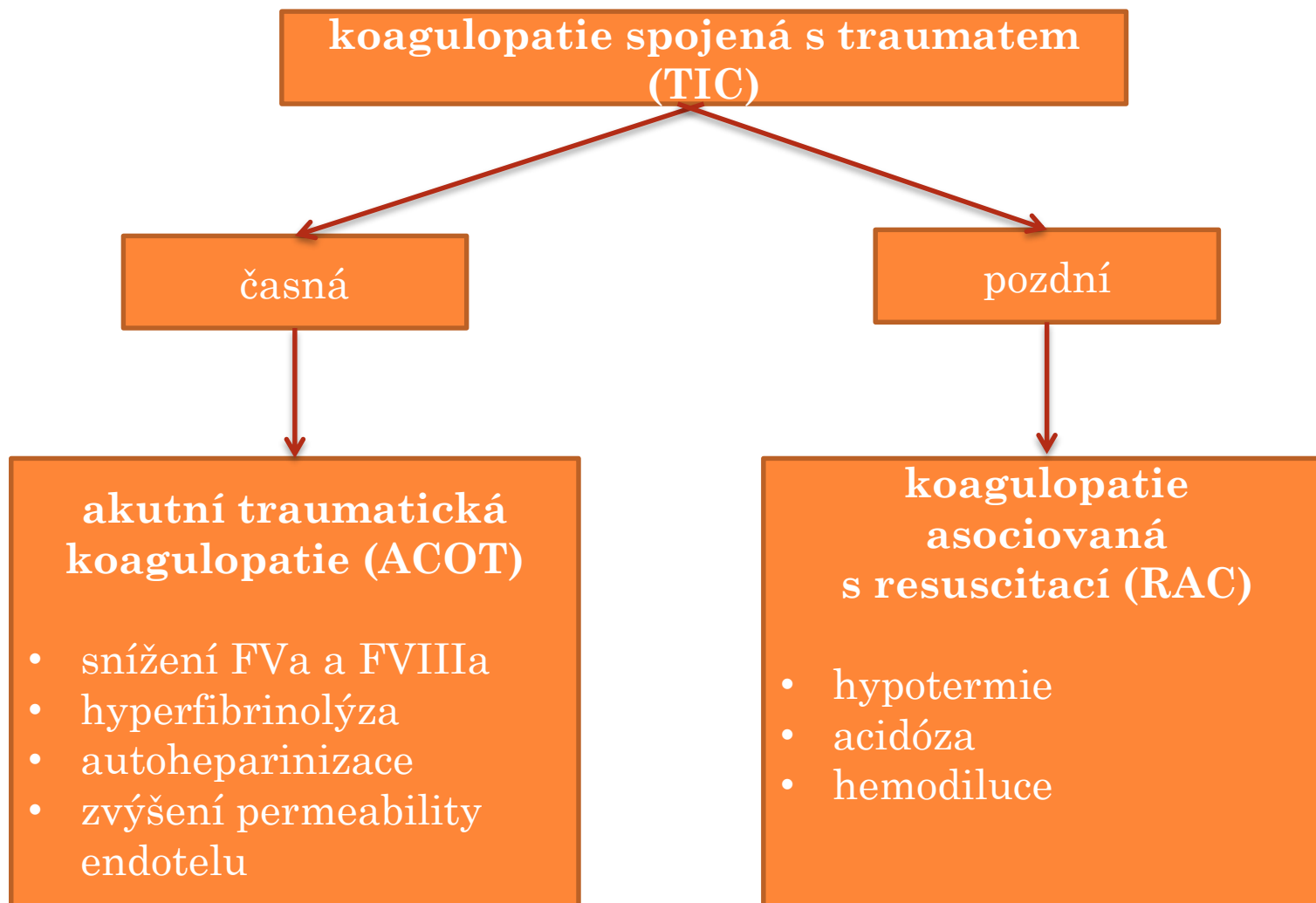
DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA DIC

	DIC	HELLP	TTP	HUS	CAPS	HIT
céva	mi	mi	mi	mi	mi/ma	mi/ma
krvácení	+	+/-	+/-	+/-	-	-
anémie	+/-	++	+	++	+/-	-
CNS	+/-	-	++	-	+/-	-/+
hepatopatie	+/-	++	-	+/-	+/-	-
nefropatie	+/-	+	++	+++	+/-	+/-
schistocyty	+/-	+++	+++	++	+/-	-
tr-penie	+	+++	+++	++	+/-	++

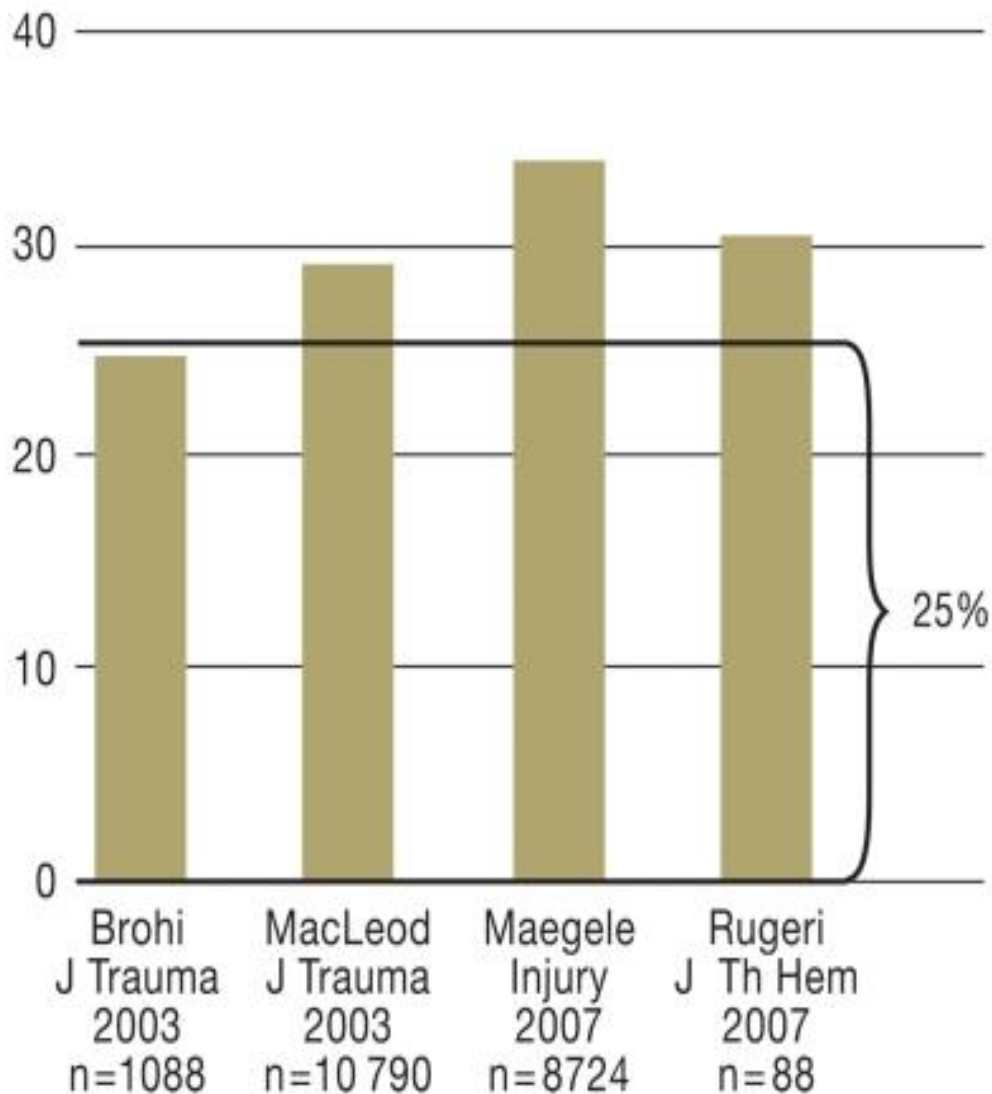
mi – mikrotrombotizace; ma-makrotrombóza



TIC - VYMEZENÍ POJMŮ A PATOFYZIOLOGIE



Severely injured patients (%)



Incidence akutní traumatické koagulopatie

ACOT je spojena s:

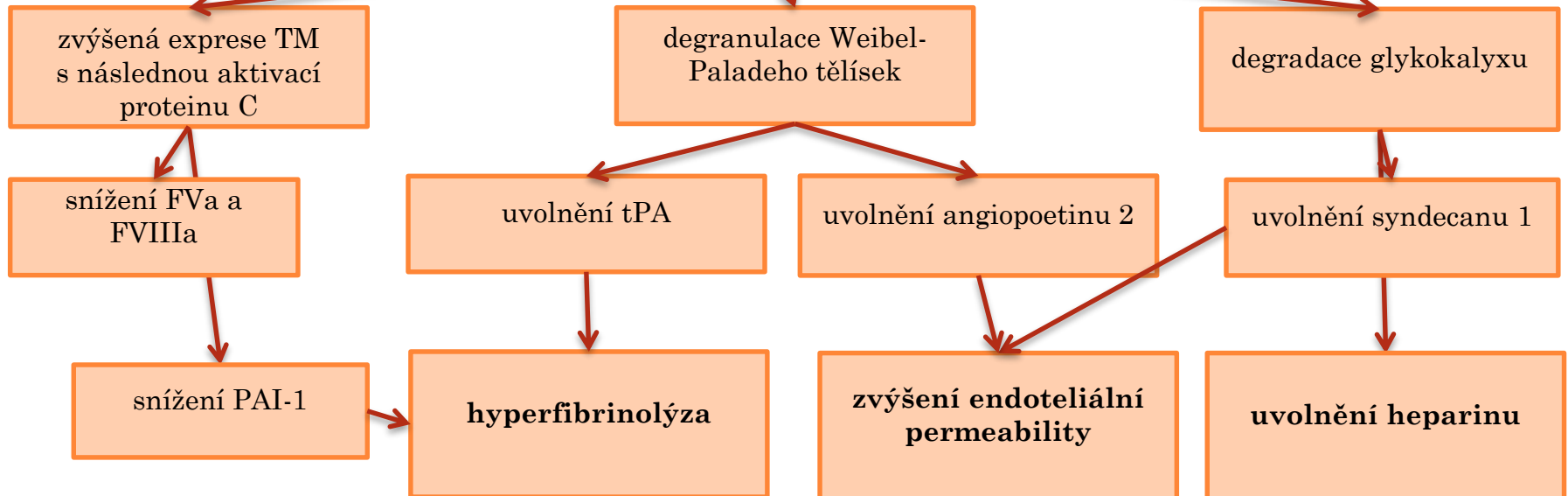
- vyšší incidencí MODS
- delším pobytem na JIP
- 4-násobným vzestupem mortality



akutní traumatická koagulopatie

- tkáňové postižení
- hypoperfuze
- zánětlivé změny
- sympatoadrenální aktivace

aktivace a poškození endotelu
4000-7000m²



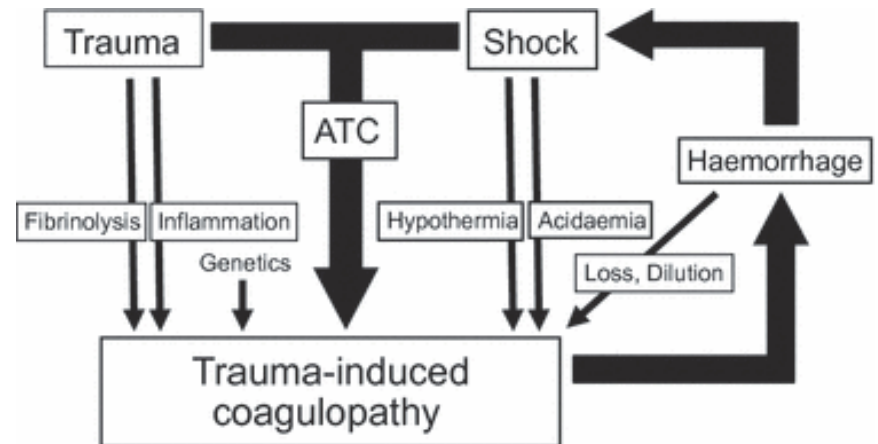
LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

- základní koagulační testy
 - mohou jevit jen nevýznamné odchylky (statistická významnost pro mortalitu již pro PT/R > 1,2 resp. aPTT/R 1,36)
 - nečastěji stanovovány PT, aPTT, fibrinogen a počet trombocytů, nicméně důležitá je i hladina hemoglobinu a řada biochemických parametrů
 - potřebují dlouhý čas na laboratorní zpracování (ale ultracentrifugy)
 - jsou ovlivněny zahřátím na tělesnou teplotu a tím neodráží vliv hypotermie nemocného
 - neodráží destičkovou dysfunkci ani roli erytrocytů
 - neodráží hyperfibrinolýzu
 - neodráží funkci polymerizovaného fibrinu po působení FXIII



TRAUMATEM INDUKOVANÁ KOAGULOPATIE

- akutní traumatická koagulopatie (ACOT)
- diluční koagulopatie
- hypotermie
- acidosa
- hypokalcémie
- anémie
- diluční trombocytopenie

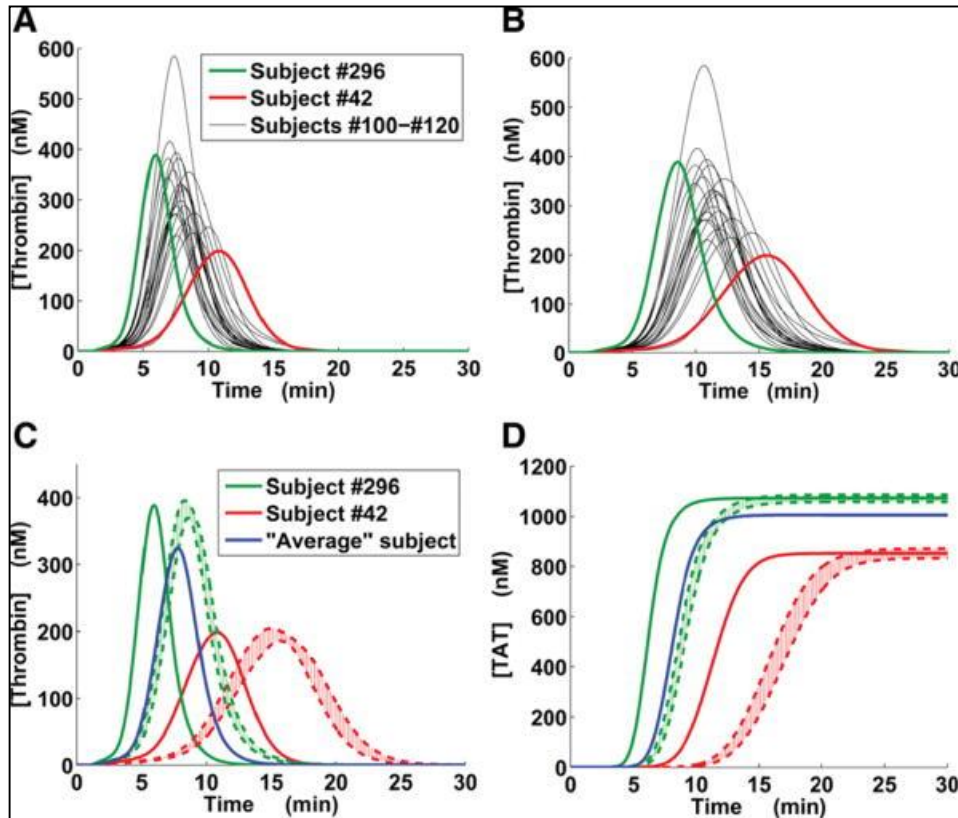


RAC - HYPOTERMIE

- klasifikace
 - lehká: $< 36^{\circ}\text{C}$; střední: $32\text{-}36^{\circ}\text{C}$; těžká: $< 23^{\circ}\text{C}$
- při poklesu tělesné teploty o 1°C dochází ke snížení aktivity prokoagulačních faktorů o 10%
- hypotermie pod 33°C snižuje aktivitu faktorů pod 33%
- nejvíce je postižena iniciální fáze generace trombinu a syntézy fibrinogenu



Figure 4



Computational analysis of the effects of reduced temperature on thrombin generation: the contributions of hypothermia to coagulopathy.

Mitrophanov AY; Rosendaal FR; Reifman J

Anesthesia & Analgesia. 117(3):565-74, 2013 Sep.

DOI: 10.1213/ANE.0b013e31829c3b22

Figure 4 . Intersubject variability in the Leiden Thrombophilia Study (LETS) subject group. A and B, Thrombin generation in individual subjects. A, Normal temperature (37[degrees]C); B, Hypothermic temperature (33[degrees]C). The green and red curves correspond to the subjects characterized by the smallest and the largest normal peak time, respectively. The hypothermic curves were calculated by setting all temperature coefficients (TCs) to 2.5 (no randomization). C and D, Temperature dependence for the subjects with extreme thrombin peaks in the LETS subject group. C, Thrombin curves; D, Thrombin-antithrombin (TAT) curves. Blue curves correspond to the "average" subject; green and red curves correspond to the LETS subjects with extreme thrombin peaks (A and B). Solid lines correspond to normal temperature; dashed lines correspond to hypothermic temperature (33[degrees]C). The upper and lower dashed lines of the same color designate the interquartile range (highlighted by fill of the same color) for a group of thrombin curves calculated for 5000 random TC sets.

RAC - ACIDÓZA

○ příčiny:

- hypoperfúze a hromadění laktátu
- podávání krystaloidů s obsahem chloridů
- podáváním transfuzních přípravků s obsahem citrátu

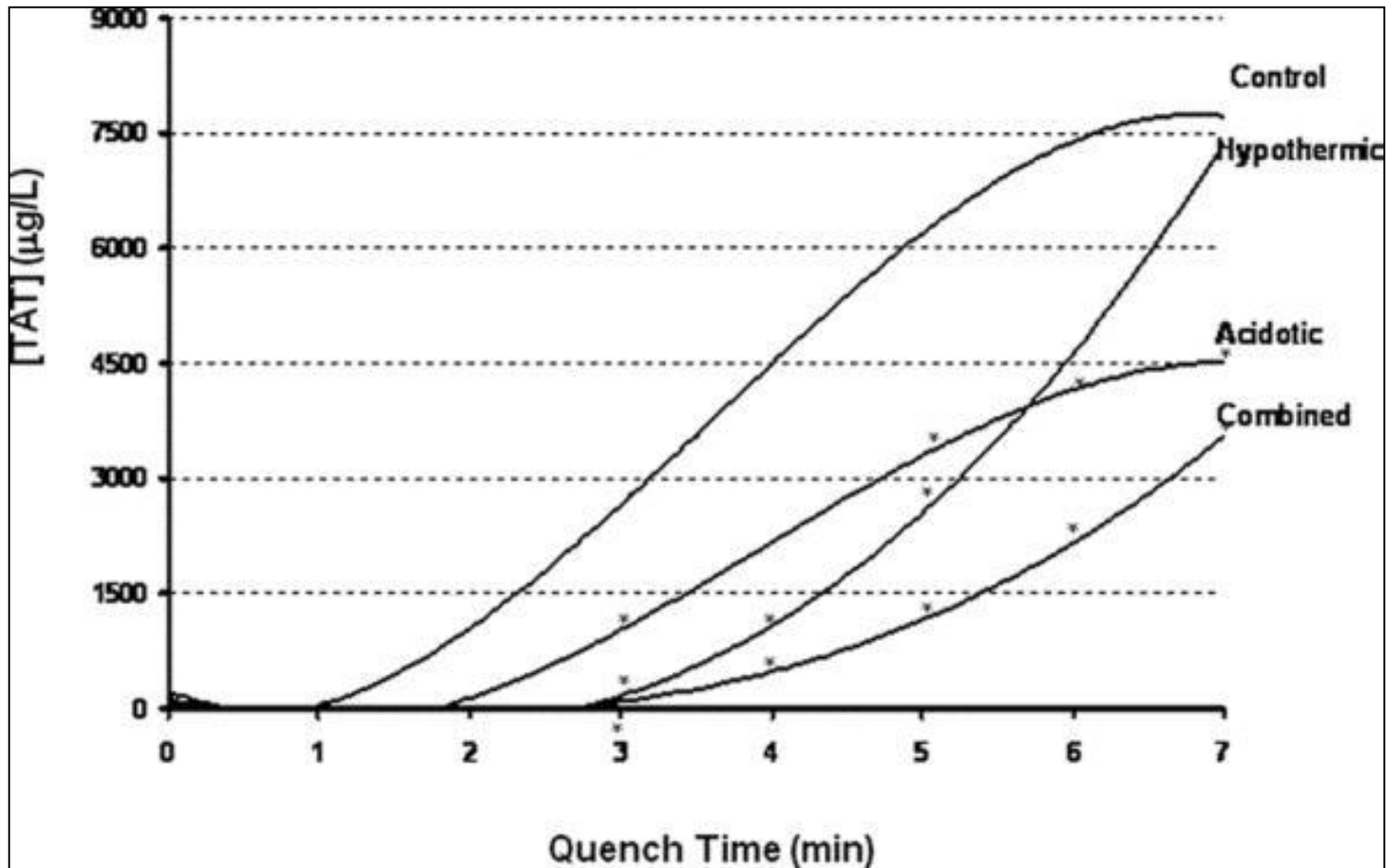
○ pokles pH z 7,4 - 7,0 snižuje:

- aktivitu FVIIa více než o 90%
- aktivitu komplexu FVIIa/TF o 55%
- aktivitu komplexu FXa/FVa o 70%
- ovlivňuje generaci trombinu

○ zvyšuje štěpení fibrinogenu 1,8x

○ porušuje interakci koagulačních faktorů s negativně nabitými fosfolipidy na povrchu trombocytů





Changes in thrombin-generation kinetics after hypothermia- and acidosis-induced in pigs. Data presented were collected during the study conducted by Martini et al.¹⁵ *p < 0.05 compared with control values.

Coagulopathy by Hypothermia and Acidosis: Mechanisms of Thrombin Generation and Fibrinogen Availability.

Martini, Wenjun

Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. 67(1):202-209, July 2009.

DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a602a7

RAC - DILUCE

- k indukci takto navozené koagulopatie je zapotřebí diluce na cca 40-60%
- čím je větší aplikovaný objem tekutin tím narůstá incidence koagulopatie
 - při aplikaci 2L tekutin je incidence > 40%
 - při aplikaci 3L tekutin je incidence > 50%
 - při aplikaci 4L tekutin je incidence > 70%
- diluční koagulopatie je charakterizovaná především poklesem funkčního fibrinogenu, méně významnější je pokles koagulačních faktorů



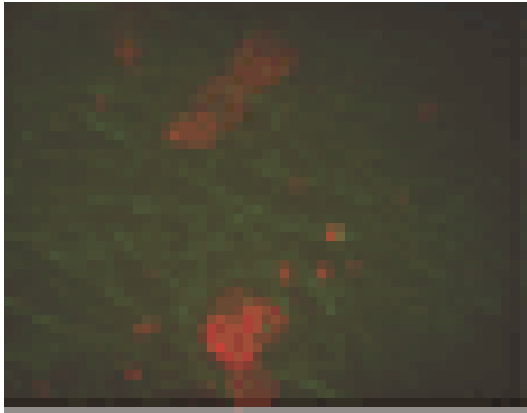
OBJEMOVÁ ZTRÁTA A KOAGULACE PŘI MASIVNÍM KRVÁCENÍ

ztráta objemu	% vym. objemu	% FF	PT/aPTT (x normal)	fbg (g/l)	trombo (G/l)
jednou	70	30	< 1,5	> 1,0	>100
dvakrát	85	15	> 1,5	< 1,0	50
třikrát	> 95	5	> 1,8	< 0,5	< 50

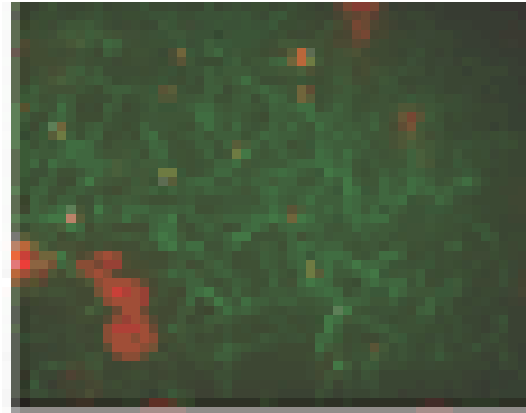
Hladina Fbg klesá nejrychleji – při 1,5x objemu je cca 1,0 g/l,
počet trombocytů klesá nejpomaleji – při 1,5x objemu je
vzácně pod 100 G/l



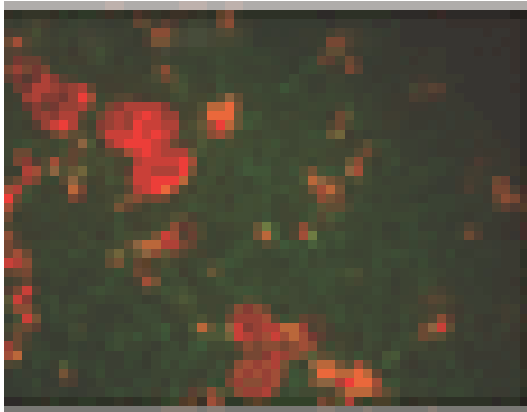
EFEKT DILUCE NA STRUKTURU FIBRINOVÉ SÍTĚ



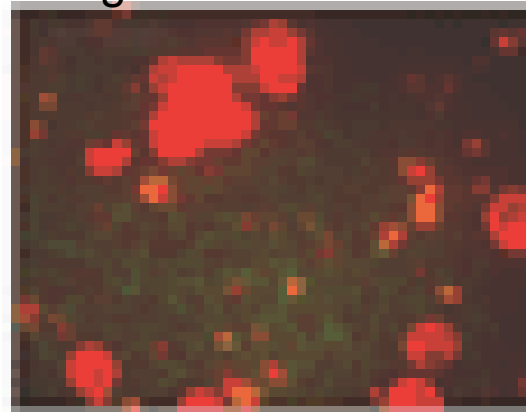
kontrola



Ringer laktát



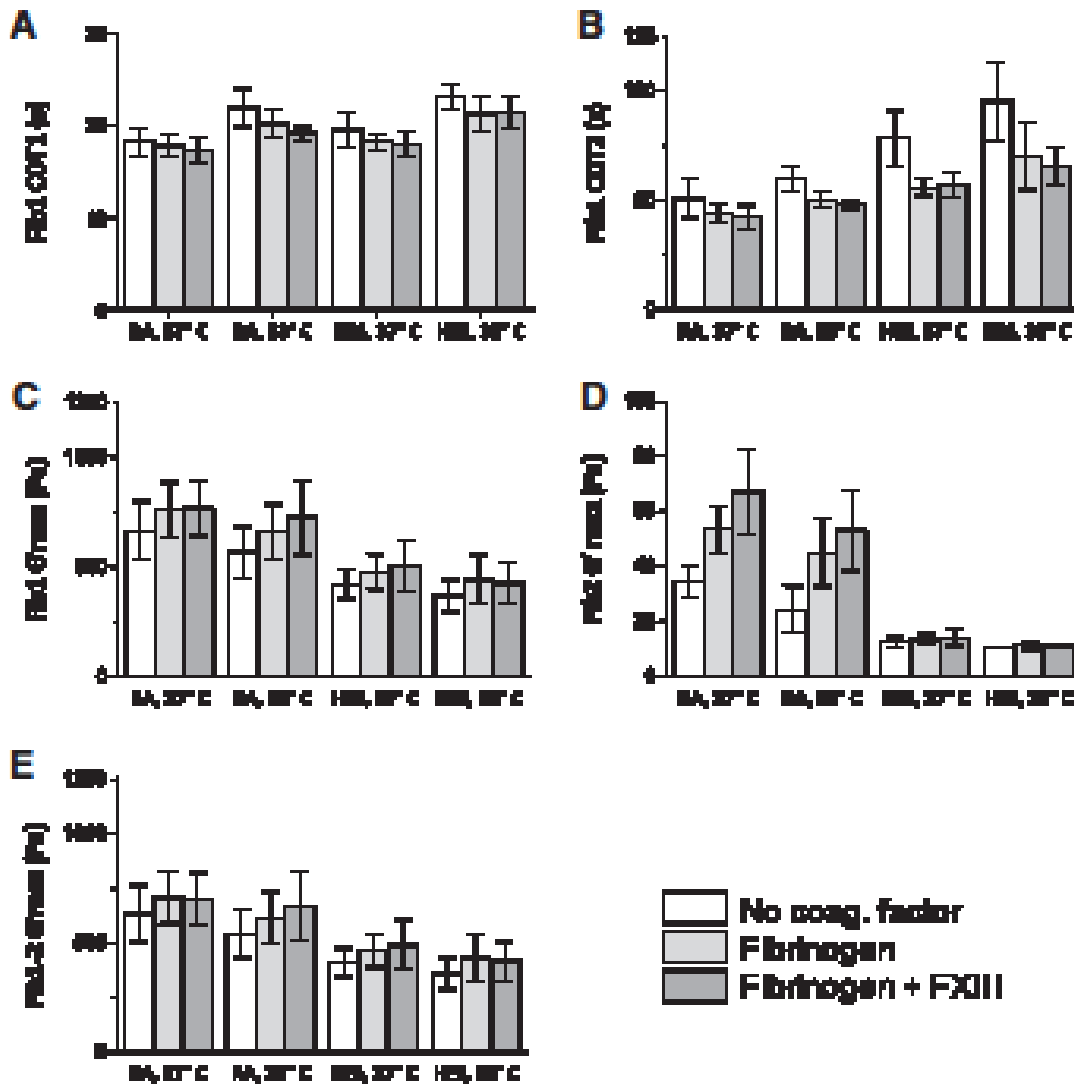
Voluven (HES)



Gelofusine (želatina)

6% HES ovlivňuje strukturu fibrinové sítě zřetelně více nežli želatina nebo krystaloidy



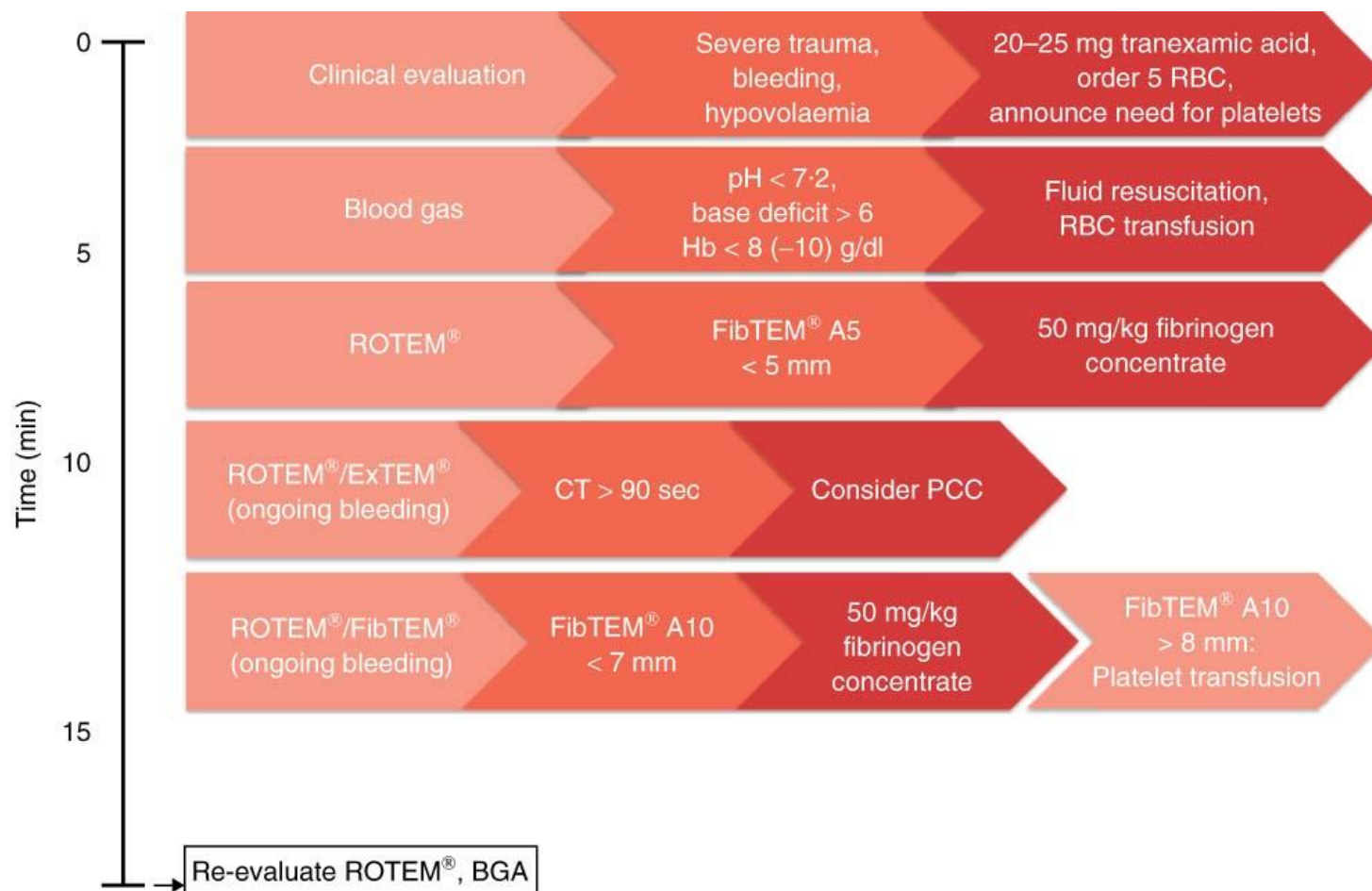


Faktor XIII má přídavný efekt k vlivu fibrinogenu na fibrinogen-dependentní pevnost koagula při srážení krve ředěné Ringerovým roztokem, ne však instabilitu koagula navozenou HES

Pokračuje-li krvácení při traumatické koagulopatii při dostatečných hodnotách fibrinogenu a je nízká pevnost koagula, lze předpokládat hladinu FXIII < 60%; lze podat FXIII koncentrát 30U/kg.



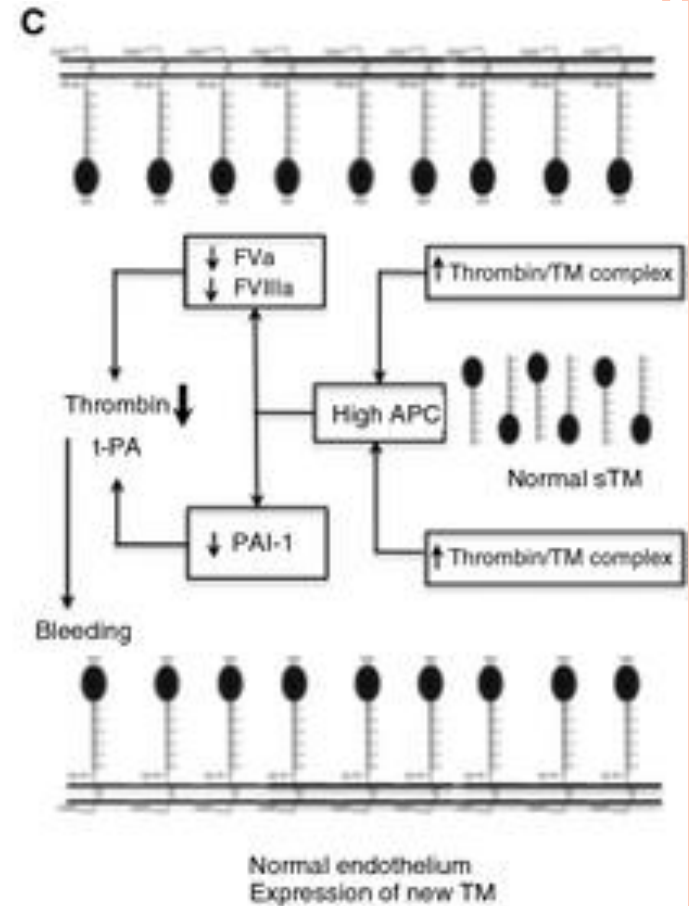
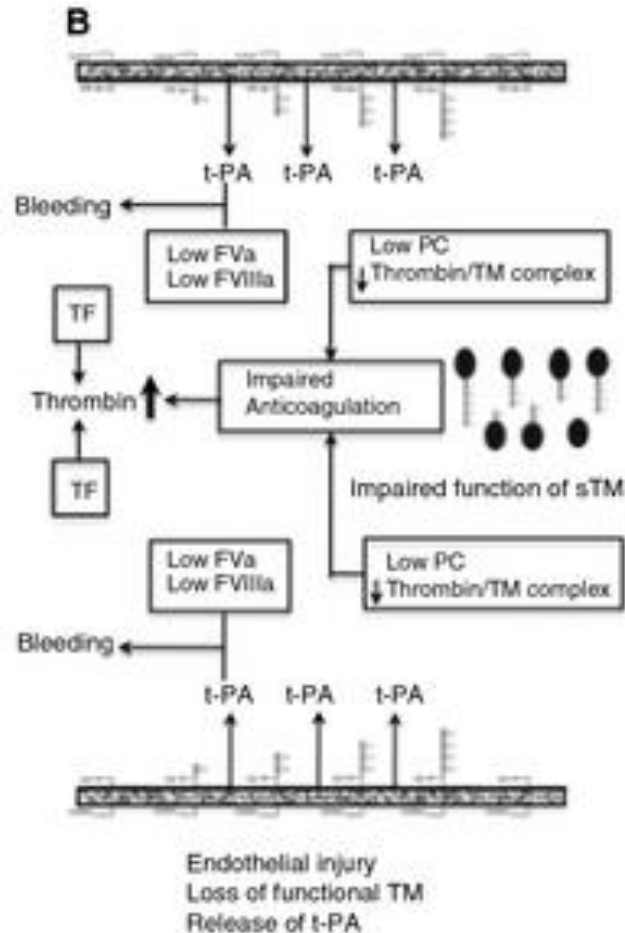
STRATEGIE LÉČBY AKUTNÍ TRAUMATICKÉ KOAGULOPATIE



normální koagulace a fibrinolýza

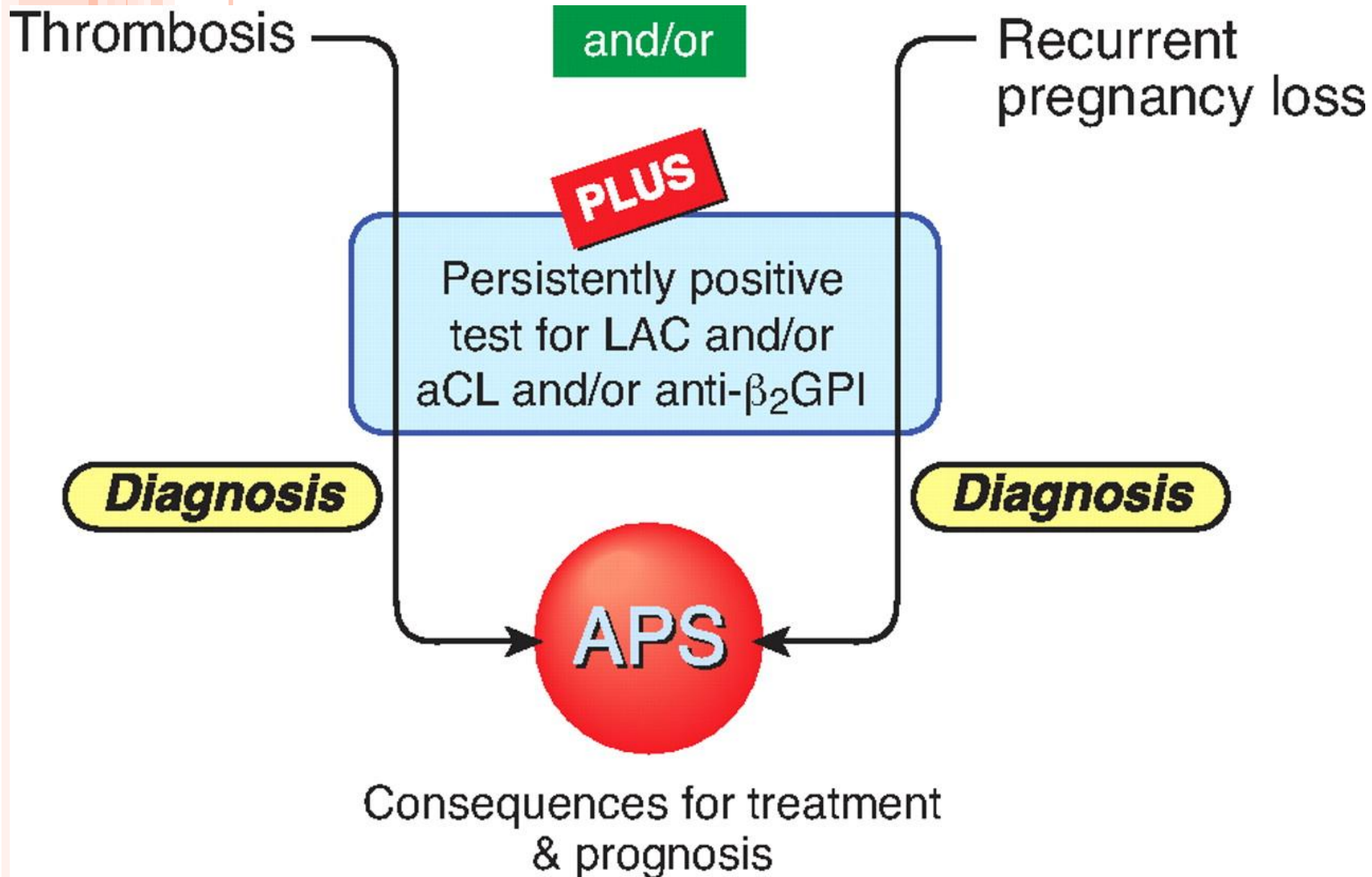
DIC s hyperfibrinolytickým fenotypem

COT/ACOTS



existuje mnoho podobností v řadě laboratorních nálezů s výjimkou role TM a cesty aktivace proteinu C

bude zapotřebí nastavit jasná „cut off“ obou stavů resp. blíže specifikovat rozdíly v patofyziologii obou jednotek, aby mohla být „sladěna“ nebo naopak „upřesněna“ terapeutická schémata



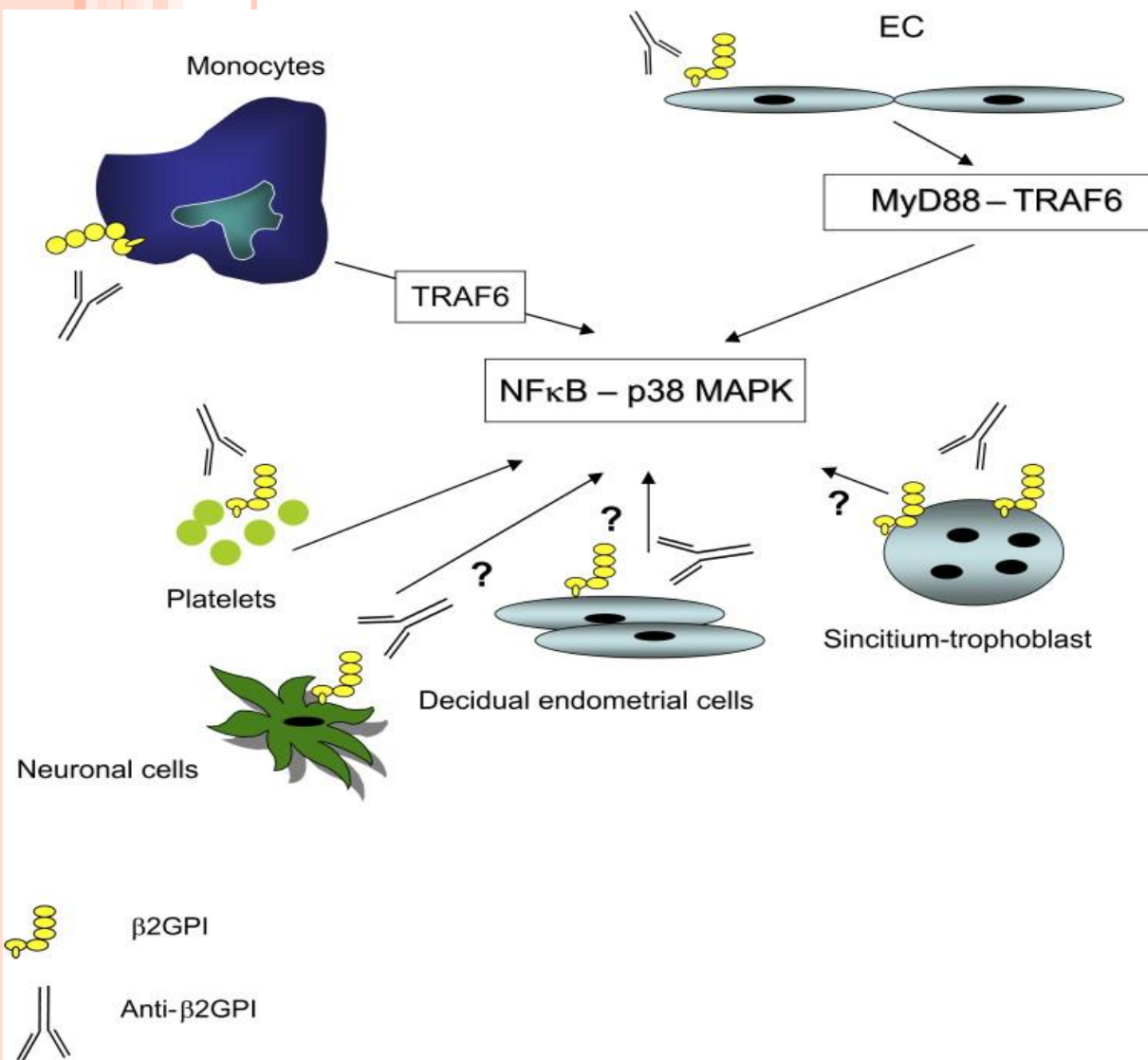
ANTIFOSFOLIPIDOVÉ PROTILÁTKY

- protilátky fosfolipid-dependentní
- heterogenní skupina autoprotilátek namířených proti makromolekulárním proteinům vázaným na negativně nabitě, většinou fosfolipidové povrchy

Cílové antigeny: β_2 -glykoprotein I, protrombin, anexin V, protein C, protein S, HMWK, FXII, fosfolipáza A_2 , FVII/VIIa, TFPI, TM, faktor H komplementu, heparan-sulfát cévní stěny...



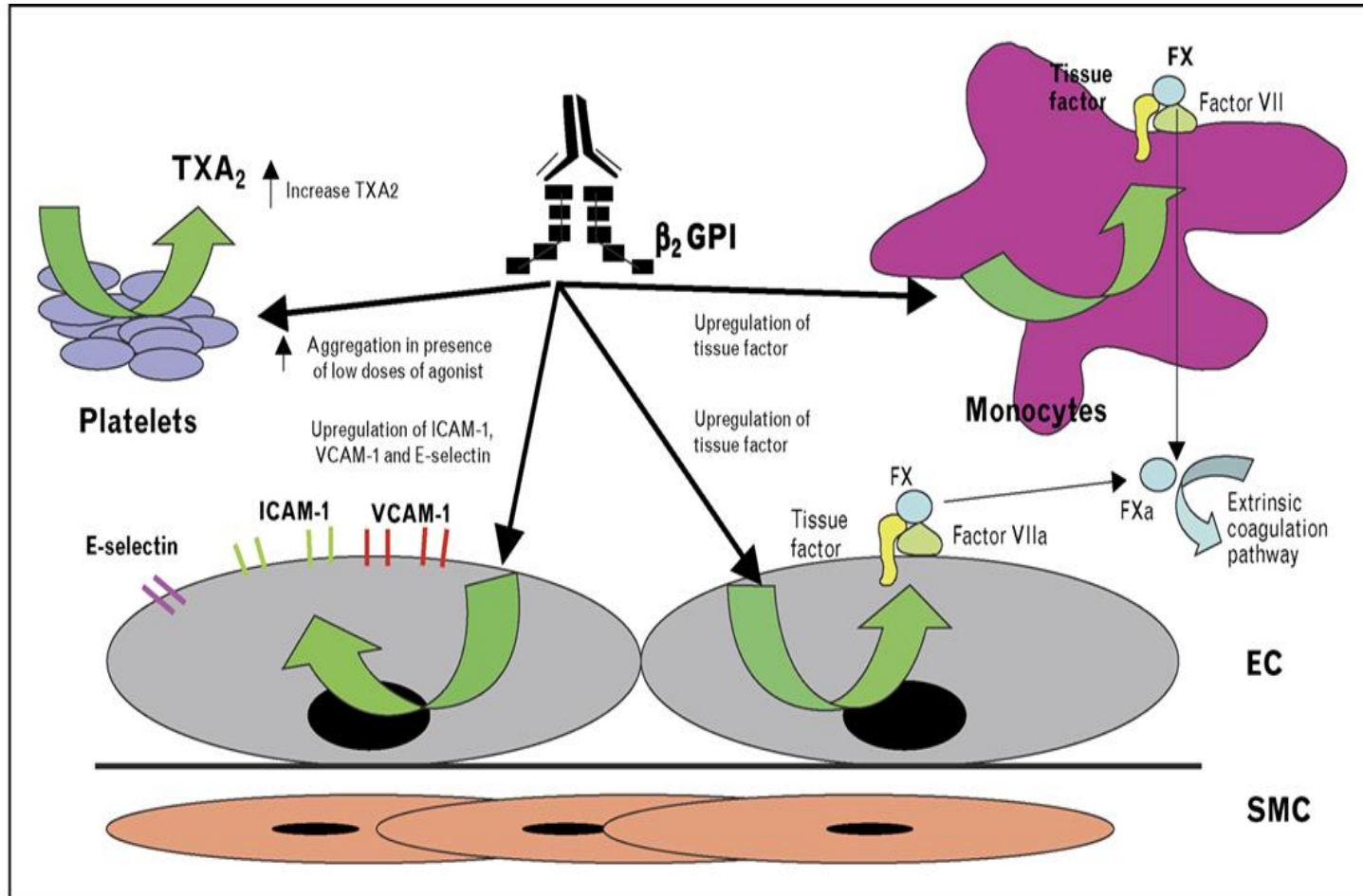
β_2 -glykoprotein I jako zprostředkovatel působení v různých tkáních



Meroni P.L.:
J Autoimmunity 2008
30: 99-103

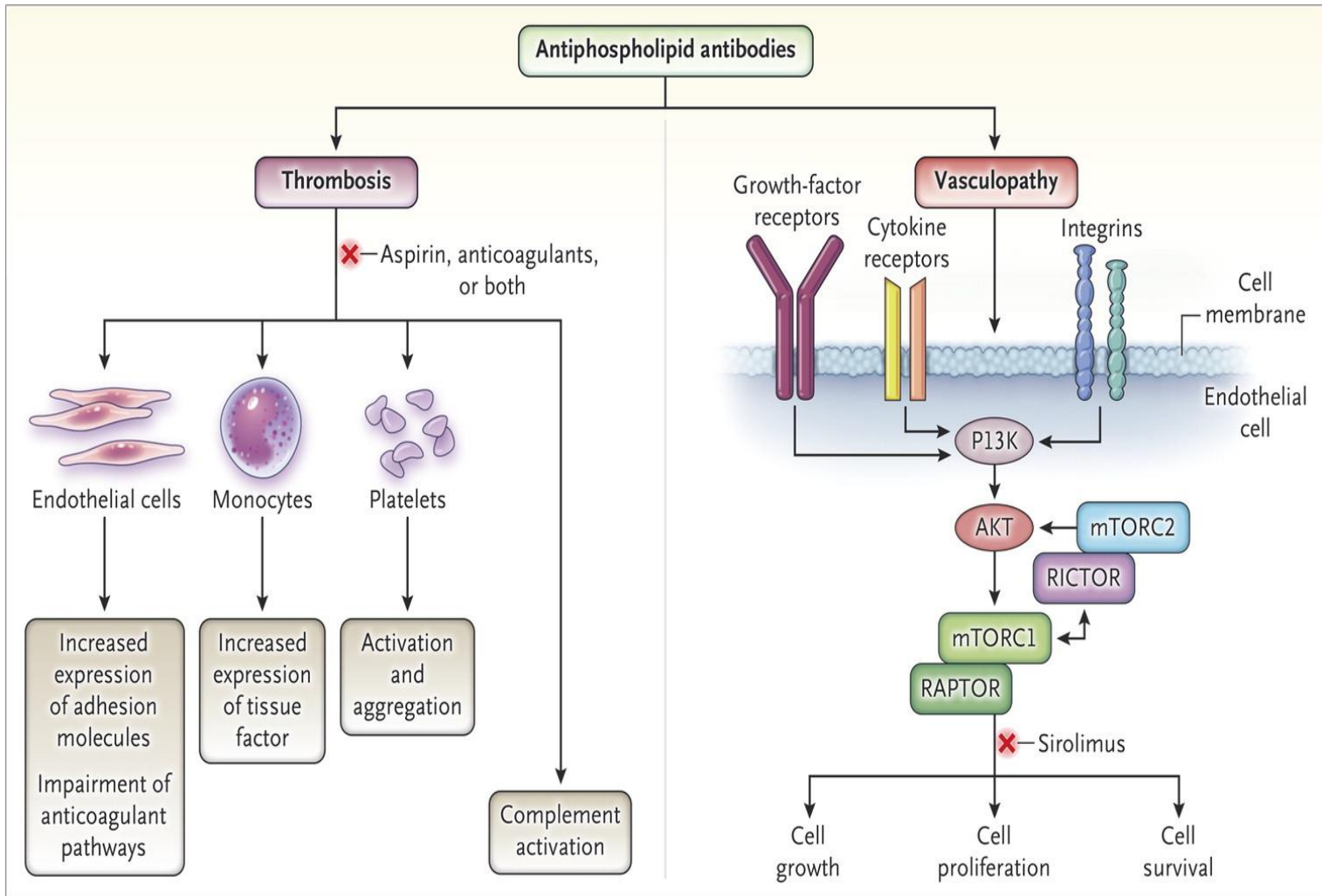
MyD88
 – myeloidní diferenciační protein
TRAF6
 -s TNF receptorem asociovaný faktor 6
NF κ B
 -nukleární faktor kappa B
p38MAPK
 p38 mitogen-aktivovaná protein-kináza

PŮSOBENÍ ANTIFOSFOLIPIDOVÝCH PROTILÁTEK



SMC, smooth muscle cell.

Pathogenesis of Thrombosis and Vasculopathy in the Antiphospholipid Syndrome



MOŽNÉ MECHANIZMY PŮSOBENÍ ANTIFOSFOLIPIDOVÝCH PROTILÁTEK

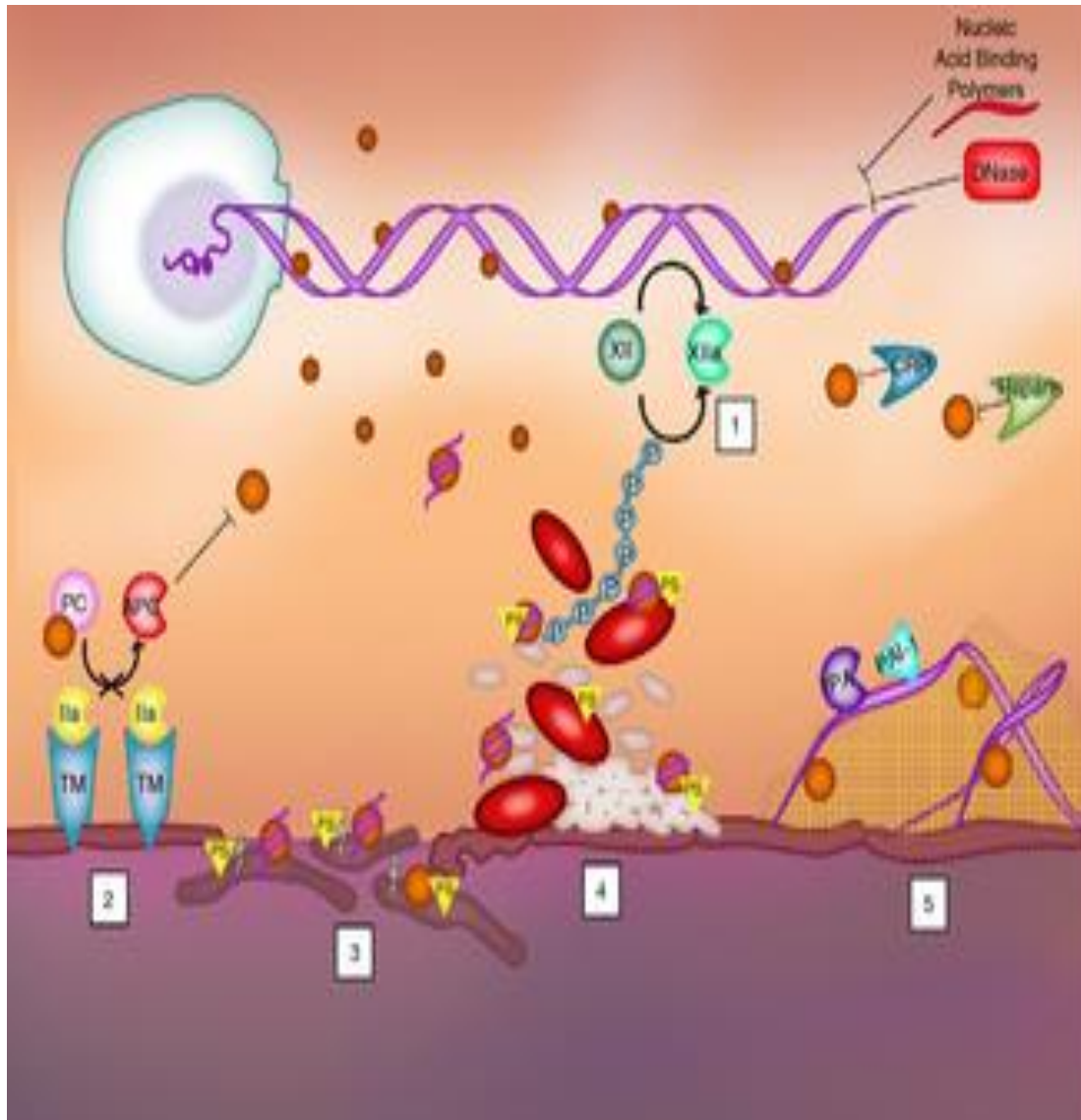
Protrombotické a prozánětlivé působení

přirozené inhibitory	plazmatická koagulace	monocyty	trombocyty	endotel	fibrinolýza
inhibice aktivace PC a funkce APC	ovlivnění fáze kontaktu	zvýšená exprese prozánětlivých cytokinů (TNFa)	aktivace adheze a agregace	snížení tvorby prostacyklinu	zvýšení tvorby PAI
inhibice funkce PS	zvýšené mikropartikule		zvýšení mikropartikulí	zvýšení exprese TF	inhibice aktivace tPA
inhibice aktivace AT závislé na heparanu	interakce β2-GPI a trombinu	zvýšená exprese TLR4	prokoagulační nastavení (APOER2'-GP Iba komplex)	zvýšení tvorby tromboxanu	jiné vlivy
inhibice TFPI		zvýšená exprese TF		zvýšení exprese prozánětlivých cytokinů	
inhibice TM		zvýšení oxidativního stresu	neutrofilý	zvýšení uvolnění vWF	zvýšení oxidativního stresu (snížení paraoxonázy)
inhibice aktivity β2-GPI				uvolnění NETs a aktivace TF	porucha funkce eNOS
ovlivnění funkce annexinu V					

Ne-trombotické působení – ovlivnění gravidity, nefropatie, neurologické projevy

porucha tvorby/funkce trofoblastu	lokální zánětlivé změny	další působení
přímé buněčné poškození, indukce apoptózy	aktivace komplementu, vzplanutí neutrofilů	narušení štítu tvořeného annexinem V
inhibice proliferace a tvorby syncytia	prozánětlivé cytokiny/chemokiny	inhibice endometriální angiogeneze
snížení produkce choriového gonadotropinu	prozánětlivé nastavení buněk endometria	selhání placentace pro poruchu TF/TFPI
defektní invazivita trofoblastu	zvýšení TNFa, IL-6, IL-1b, snížení IL3	porušená fibrinolýza
snížení IL3 v trofoblastu	vyšší zastoupení buněk zánětu (makrofágy, neutrofilý a deciduální NK buňky)	inhibice cesty mTORC
zvýšení placentárního TXA2		přímá aktivace neuronu
snížení HB-EGF nutného pro tvorbu trofoblastu		

EXTRACELLULAR DNA AND HISTONES: DOUBLE-EDGED SWORDS IN IMMUNOTHROMBOSIS

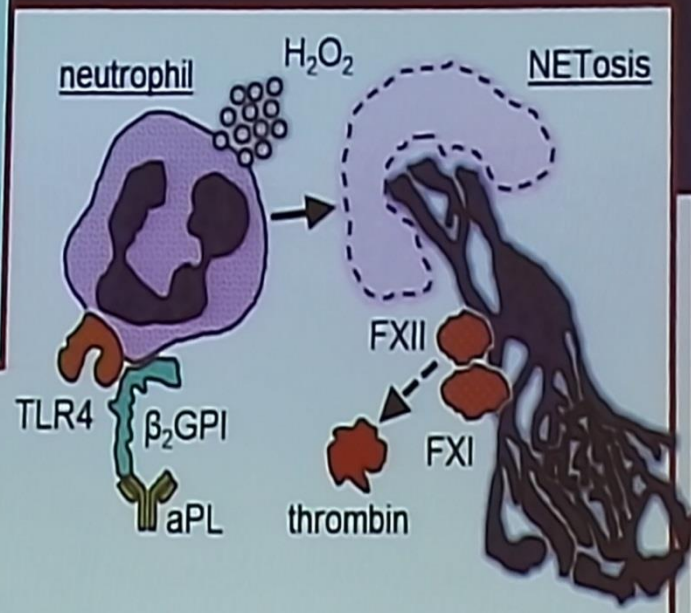


1. DNA aktivuje kontaktní fázi hemostázy.
2. Histony tlumí aktivaci PC na TM.
3. Histony aktivují procesy zánětu a buněčné smrti
ovlivněním buněčné membrány či TLR2/4.
4. Histony aktivují trombocyty – exprese PS, P-selektinu
a FV/FVIII s následnou aktivací koagulace.
5. NETs snižují fibrinolýzu zpevněním fibrinových vláken
a potenciací inhibice tPA cestou PAI. DNA je odbourávána DNAsou, vliv histonů snižuje APC, heparin a CRP.

1. Human neutrophils treated with:

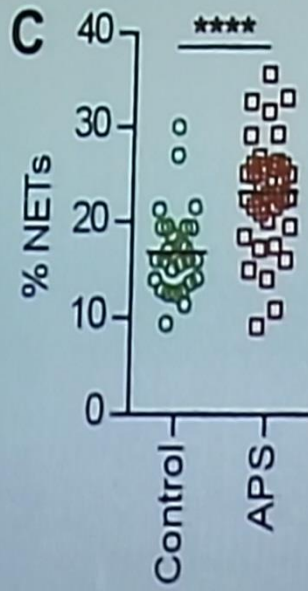
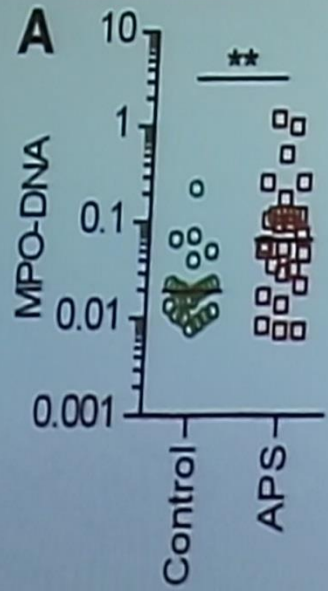
- Patient serum/IgG
- Human monoclonals

2. Neutrophil extracellular traps (NETs)



NETs in patient blood

spontaneous NETosis



control neutrophils stimulated with patient sera

Knight JS. The central role of inflammation in APL mediated thrombosis. 15th Congress on antiphospholipid antibodies, North Cyprus, Main session 2, 22nd Sept



ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

- je onemocněním žen středního resp. mladšího středního věku
 - průměrný věk pacientů s APS se pohybuje
 - v APS ACTION (404 PAPS + 171 SAPS) $44,5 \pm 12,9$ let, 75,2% ženy)
 - v CAPS (500 pts, 522 příhod) registru 38 ± 17 let, 69% ženy
 - v „Euro-phospholipid project“ (1000 pts) na vstupu do studie 10ti letého sledování 42 ± 14 let, medián 40 let, 82% ženy
 - v italské studii s triple pozitivitou (160 pts) APA $42,4 \pm 14,2$ let, 92% ženy
- incidence APS je odhadována na 5 nových případů na 100 000 osob ročně
- prevalence okolo 40 – 50 případů na 100 000



APS REVIDOVANÁ KRITERIA

Miyakis S. et al: *JTH* 2006; 4: 295-306

trombóza

- jedna či více klinických manifestací arteriální nebo venózní trombózy, případně trombózy malé cévy v kterékoli tkáni či orgánu; je prokázána objektivními validovanými kritérii, v případě histopatologického průkazu bez známek zánětu v cévní stěně

porucha těhotenství

- jedno či více nevysvětlitelných úmrtí morfologicky normálního plodu v nebo po 10. týdnu těhotenství s potvrzením normální morfologie plodu ultrasonograficky či přímým vyšetřením
- jedno či více předčasných narození morfologicky normálního novorozence před 34. týdnem těhotenství z důvodu eklampsie či těžké preeklampsie podle standardní definice nebo při prokázaných známkách placentární insuficience
- tři a více nevysvětlitelných následných spontánních potratů před 10. týdnem těhotenství po vyloučení anatomických či hormonálních abnormit matky a po vyloučení chromozomálních abnormit rodičů




APS REVIDOVANÁ KRITERIA

Miyakis S. et al: *JTH* 2006; 4: 295-306

- LA je prokázán v plazmě dva- a vícekrát v časovém odstupu 12-ti* a více týdnů je detekován podle doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu
- ACLA je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu, ve středním a vysokém titru (tj. 40 GPL či MPL, nebo > 99. percentil), je prokázán dva- a vícekrát v časovém odstupu 12-ti* a více týdnů, je měřen standardizovaným typem ELISA metody
- antiβ2-GP I je prokázán v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu (titr >99tý percentil), je prokázán dva- a vícekrát v časovém odstupu 12-ti* a více týdnů standardizovaným typem ELISA podle doporučeného postupu

*dg. možná od 12 týdnů do 5 let



KLINICKÉ SPEKTRUM PŮSOBENÍ APA

- asymptomatická APA pozitivita
- APS s cévními projevy
- katastrofický APS
- APS s poruchami těhotenství
- „asymptomatická“ APA pozitivita s non-trombogenní APA manifestací

Erkan D., Lockshin M.D. Antiphospholipid syndrome Curr Opp Rheumatol 2006; 18: 242-248

Podskupiny APS: probable APS, preAPS, seronegative APS, RAPS, MAPS ..

Asherson.R.A. Subset and variants of the antiphospholipid syndrome in 2007. Clin and Exp Rheumatology 2007 suppl. 2



APA A ŽILNÍ TROMBÓZA

- ACLA nejsou spojeny vyšším rizikem vzniku první žilní trombózy
 - *Runchey SS et al. Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. BJH 2002; 119: 1005-1010*
 - *Naess IA et al. A prospective study of anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thrombosis in a general population (HUNT study). JTH 2006; 4: 44-49*
- ACLA jsou vyšším rizikem pro rekurenci žilního tromboembolizmu
 - *Shulmann S et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy: Duration of Anticoagulant Study Group. Am J Med 1998; 104: 332-338*
 - *Ames PRJ et al. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation. Thromb Haemost. 2005; 93: 694-699*



APA A TEPENNÁ TROMBÓZA

- cévní mozková příhoda je častější při nálezu LA zejména u mladých nemocných
 - Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20: 105-112
- není jasno o rekurenci
 - Levine SR et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-584; velká prospektivní studie



APA A TĚHOTENSKÉ KOMPLIKACE

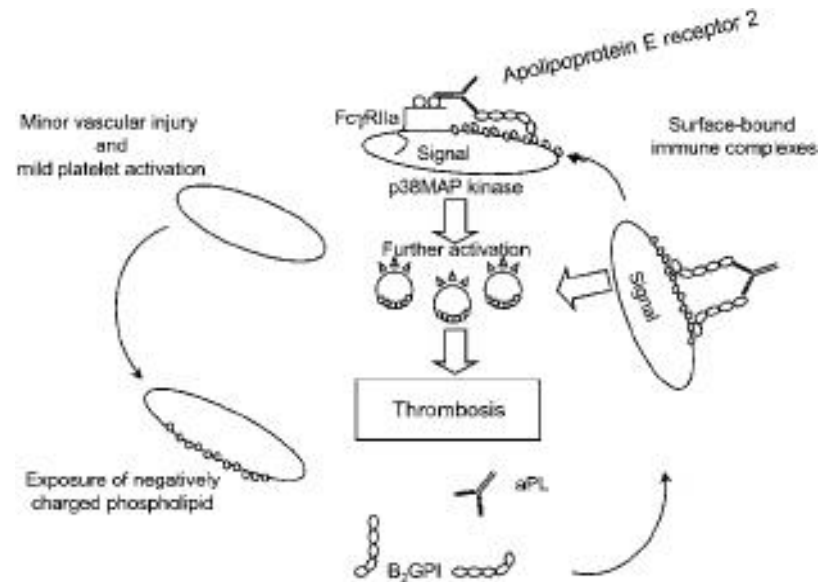
- Opatrny L. et al. J Rheumatol 2006; 33: 2214-2221 (za roky 1975-2003)
 - LA má významnou asociaci s pozdními* reprodukčními ztrátami (OR 7,79)
 - neprokázána asociace LA ani anti- β_2 GPI s časnými** ztrátami
 - ACLA IgG ELISA je spojena jak s časnými (OR 3,56) tak s pozdními (OR 3,57) rekurentními ztrátami gravidity, zatímco ACLA IgM jen s pozdními (OR 5,61)
- * > 24. týden gestace; ** < 13. týden gestace



TROMBOCYTOPENIE U APA

○ s APA asociovaná trombocytopenie

- počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$ nejméně dvakrát v odstupu 12-ti a více týdnů (vyloučení TTP, DIC, HIT/T)
- je doporučována subklasifikace na stavy provázející SLE a pacienty bez této diagnózy



**trombocytopenie APA
doprovází ve 26-40% případů
rozdíl je primární versus
sekundární**

pozn. trombocytopenie nebrání trombóze!!!

IMUNITNĚ PODMÍNĚNÉ PORUCHY HEMOSTÁZY

Laboratorně zjišťujeme:

- prodloužení časů koagulačních testů
- snížení aktivity či koncentrace faktorů
- pozitivní směsné testy (aPTT, PT, TČ)
 - **kroužící antikoagulans:** směsný test před a po inkubaci 2 h. v poměru PPP P/N 1/4, 1/1, 4/1
- snížení či alterovaná funkce trombocytů









ZÍSKANÁ HEMOFILIE

- incidence 1,48/milion ročně
- náhle vznikající obvykle závažné krvácení
- častěji ve vyšším věku (výjimka ženy po porodu)
- třetina až polovina má vyvolávající onemocnění
 - autoimunitní
 - nádorové
 - léky (antibiotika, difenylhydantion, fludarabin, interferon, paracetamol)
 - gravidita, šestinedělí
- izolované prodloužení aPTT (cca 2-3R)



PROTILÁTKY PROTI FAKTORU VIII

- laboratorní diagnostika:
 - izolovaně \uparrow aPTT
 - směsný test
 - kroužící antikoagulans (inkubace)
 - dif. dg. lupus antikoagulans
 - arteficiální snížení faktorů vyšetřovaných na bázi aPTT




PROTILÁTKY PROTI FIBRINOGENU

- allo- po substituci
- nízká hladina auto- se vyskytuje běžně
- u těhotných, u patol. gravidit titr ↑
- v průběhu infekcí, autoimunních chorob, hepatopatií
- klinicky němé, ale i krvácení či trombózy
- ↑ TČ, PT, aPTT, reptil. čas
- směsný test na bázi TČ



PROTILÁTKY PROTI FAKTORU V

- auto-/allo-/xeno-
 - velmi vzácně při léčbě vrozeného deficitu
 - bez známé příčiny, po operacích, podávání ATB, nádorová onemocnění
 - klinika - většinou těžké krvácivé projevy, nejčastější je hematurie
 - ↑ aPTT, PT
 - léčba obtížná - ČZP, PCC, trombocytové koncentráty, rFVIIa;
 - plazmaferéza kombinovaná s imunosupresí, mimotělní immunoabsorpce
- 

PROTILÁTKY PROTI FII, V

Xenoprotilátky

- především proti fibrinovým lepidlům
- třídy IgG i IgM
- proti trombinu, FV, ale i tkáňovému faktoru
- asymptomaticky i krvácení i trombózy
- ↑TČ, aPTT, PT, v normě reptil. čas
- léčba: - PCC, ČZP,
- plazmaferéza kombinovaná s
imunopresí, mimotělní immunoabsorpce



FIBRIN GLUE SYNDROM

- fibrinová lepidla obsahovala hovězí FII
- vznikají xenoprotilátky proti FII a FV (kontaminuje FII)
- laboratorně: prodloužení TT při testování s použitím hovězího trombinu, kde není zkřížená reaktivita test se normalizuje při použití humánního trombinu
- klinická manifestace je vzácná, častější při opakovaném užití



HEPARIN-LIKE ANTIKOAGULANS

- ↑ TČ, koriguje se
 - protamin sulfátem
 - toluidinovou modří
 - heparinázou
- u malignit, po léčbě nádorů nadledvin
 - inhibuje enzymy degradující glykosaminoglykany
 - obdobně u hepatopatií ↓ degradace, ↑ uvolnění
- léčba – protamin sulfát



PROTILÁTKY PROTI KOAG. FAKTORŮM

- FIX (obdobné projevy jako u iFVIII, ale vzácnější)
 - u autoim. chorob, po porodu, malignity
 - klinicky: většinou těžké krvácivé projevy
- FVII - allo-/auto- bronchogenní Ca
- FX - auto - amyloidóza, virové infekce DCD včetně TBC; vazba na léčbu erytromycinem; u nádorů; často přechodné
- klinicky mohou být těžké krvácivé projevy, po léčbě i trombotické projevy



PROTILÁTKY PROTI KOAG. FAKTORŮM

- FXI - allo- časté u vrozených defektů
 - auto- u autoimunních chorob
 - klinicky spíše krvácivé projevy
- FXII - auto- velmi vzácné - SLE; fenothiazin, chlorpormazin, prokainamid
 - klinicky většinou němé
- FXIII - auto-/allo- u vrozeného defektu XIII
 - po izoniazidu, prokainamidu
 - dif. dg.
 - zvýšená spotřeba při krvácení s lehkým deficitem
 - inhibice aktivace FXIII, polymerace fibrinu, zvýšená spotřeba (např. nespecifické střevní záněty)
 - klinicky - sklon k těžkému krvácení
 - léčba koncentrát FXIII, kryoprotein

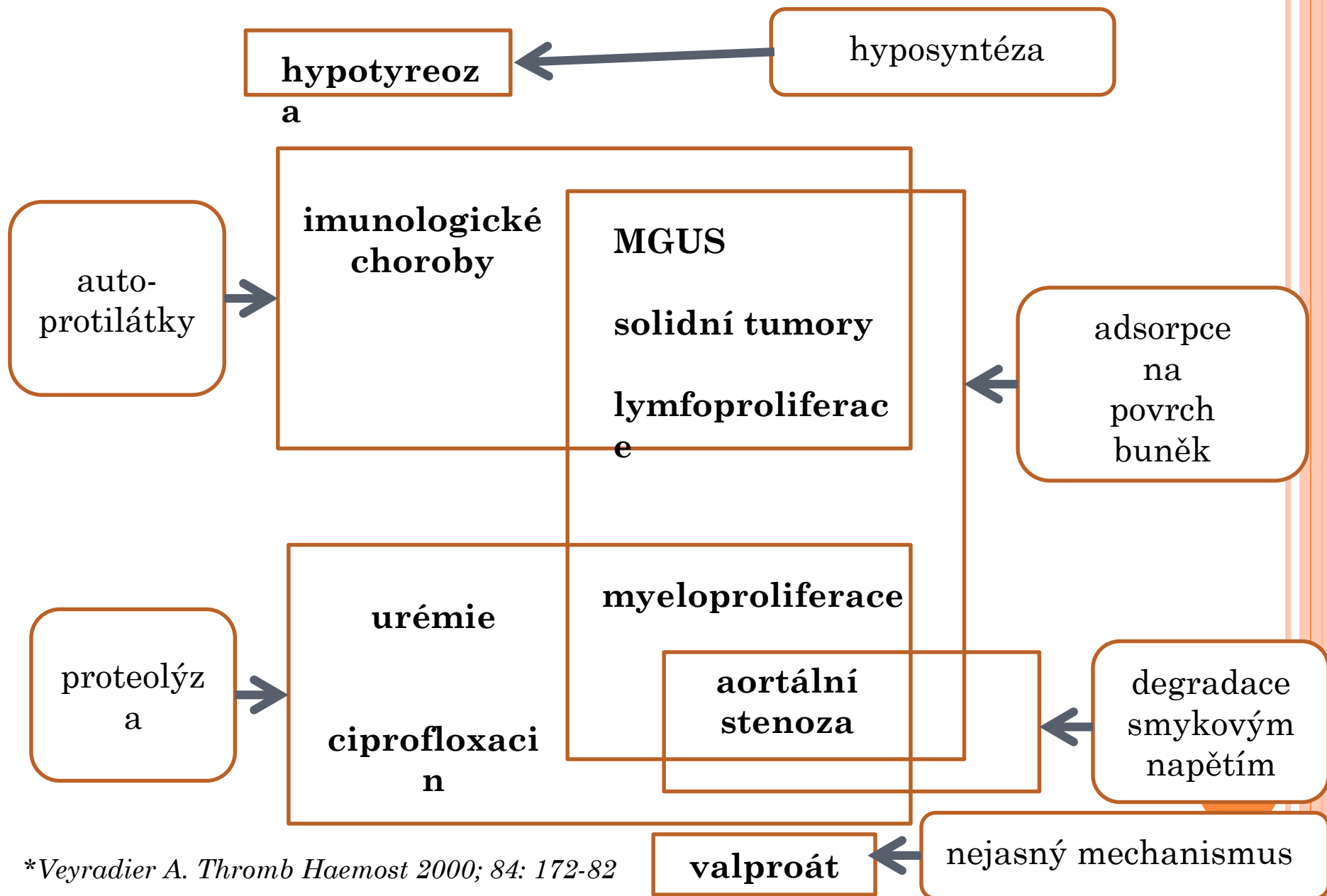


PROTILÁTKY PROTI vWF

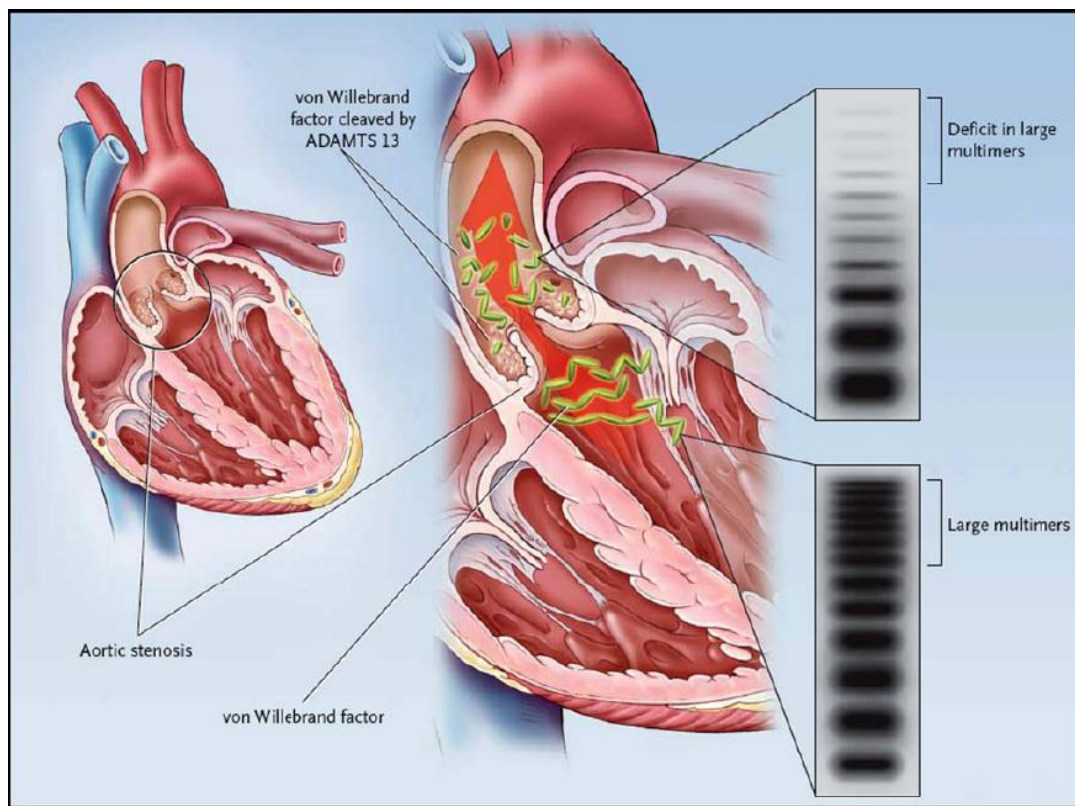
- allo- u vWch
- auto- vzácnější
- obvykle navázány na velké multimery a způsobují funkční defekt nebo zvýšenou clearance
- lymfoproliferace, monoklonální gamapatie, autoimunní choroby, nádory,
- směsné testy na vWF:RCo, vWF:Ag většinou negativní
- klinicky - němé, krvácení
- léčba krvácení: - FVIII, rFVIIa,
 - imunosuprese, imunoglobuliny, plazmaferéza



Patofyziologie získaného VWS



Mechanismus získaného VWS u aortální stenózy



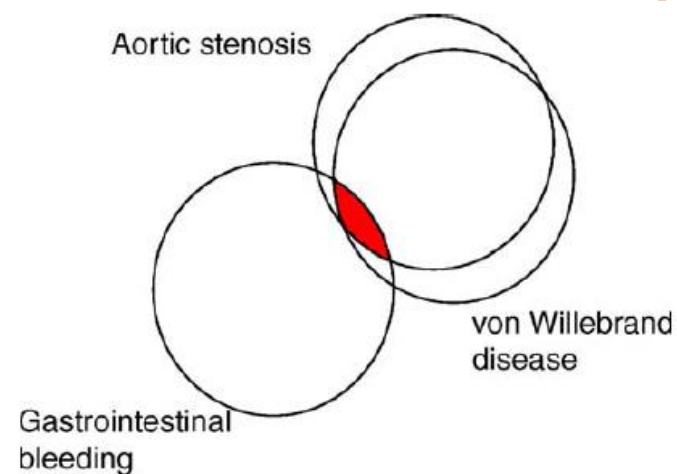
*Makris M. *Thrombosis research* 2006;118,S1:13-17

„Heyde’s“ syndrom:

*Heyde EC, *NEJM* 1958; 259: 196

- Aortální stenóza
- GIT krvácení
- ↓ HMW multimerů VWF
- ↓ VWF v endotelu
 - neovaskularizace

*Starke RD, *Blood* 2011;117:1071-80



INHIBITORY ADAMTS 13

- proteáza štěpící ultra-velké multimery vWF
- inhibitor je zřetelně častější než vrozený deficit
- klinická a laboratorní manifestace TTP
 - projevy mikrotrombotizace: CNS, ledviny
 - trombocytopenie
 - intravaskulární hemolýza: zvýšený volný hemoglobin, haptoglobin, LDH, schistocyty
 - často horečky, leukocytóza neutrofilie
 - normální koagulogram často, DD mohou být zvýšeny
- léčba: imunosuprese, léčebné plazmaferézy



DĚKUJI ZA POZORNOST

