

Získané poruchy hemostázy

Rozdělení získaných poruch hemostázy

- podle jednotlivých systémů krevního srážení
 - *trombocytární*
 - *plazmatický systém*
- podle funkčního dopadu
 - *hyper-*
 - *hypo-*
 - *kombinace*
- podle mechanismu vzniku
 - *imunopatologické (protilátkové)*
 - *konzumpční*
 - *hypoprodukční*
 - *hyperprodukční*

Cévní příčiny

- purpura
 - senilis
 - steroidní
- Schönlein-Henochova purpura, vaskulitidy
- endogenní toxémie (urémie, sepse)
- nedostatek vitaminů - skorbut

Není laboratorní diagnostika kromě R-L testu a DK

klinické vyšetření – morfologie krvácivých projevů

Získané poruchy trombocytů

- porucha funkce
- trombocytóza
- trombocytopenie
 - imunologické
 - ITP
 - aloimunní (novorozenecká, potransfúzní)
 - HIT
 - antifosfolipidový syndrom
 - neimunologické příčiny
 - porucha tvorby – toxické, infekce, léky, TU, deficit AF, B12
 - zvýšená spotřeba - DIC, TTP, HUS, MAHA, HELLP, Kassabach-Merritt syndrom
 - porucha rozdělení - hypersplenismus, hypertermie

Získané trombocytopatie

- polékové
 - záměrné
 - ASA – inhibice COX
 - ticlopidin, clopidogrel – inhibice ADP indukované agregace
 - abciximab – blok GP IIb/IIIa
 - jako nežádoucí účinky
 - antirevmatika
- urémie – akumulace guanidinsukcinolové kyseliny
 - porucha adheze, agregace i metabolismu
- paraprotein (lymfoprolifrace)
- myeloproliferace – tvorba hypofunkčních trombocytů, sek. vWCh

Získané trombocytózy

- reaktivně:
 - infekty, nádory, záněty, stres
 - při sideropenii
 - po splenektomii
 - následkem krvácení
- esenciální trombocytémie:
 - klonální myeloproliferace
- doprovází i ostatní myeloproliferace:
 - CML, myelofibrózu, polycytémii vera

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)

Morbus Werlhofi

- způsobená autoprotílátkami
- často vlivem virozy
- ve dřeni většinou hyperplazie megakaryocytů
 - protilátky však mohou být i proti megakaryocytům
- forma:
 - akutní:
 - imunokomplexy virus+protilátka s vazbou na trombocyty
 - u dětí
 - nepřechází do chronické
 - chronická
 - protilátky přímo proti trombocytům
- léčba: kortikoidy, imunoglobuliny, splenektomie, jiná imunosuprese

Heparinem indukovaná trombocytopenie HIT

HIT –typ I:

- přímý proagregační efekt heparinu, trombocyty $>100 \times 10^9/l$

HIT - typ II:

- komplex heparin-PF4-protilátka reaguje s destičkovým Fc receptorem a vyvolá uvolňovací reakci
- předpokládá se, že se jedná o genetickou odchylku Fcg-IIa destičkového receptoru
 - „high responder“ - histidin v pozici 131- vysoké riziko HIT
 - „low responder“ - arginin v pozici 131
- výskyt 4. - 15. den po nasazení heparinu
- počet trombo často $< 60 \times 10^9/l$
- důležitější je relativní pokles - o 50% HIT 2 vysoce pravděpodobné
- u 50% nemocných paradoxní trombózy - označováno HITT

HIT - typ 2 – diagnostika a léčba

- laboratorně (+ klinicky vyloučení jiné příčiny, event. trombóza):
 - pokles trombocytů - o 50%
 - agregace trombo - nízká senzitivita, vysoká specifita
 - ELISA pro komplex heparin-PF4 protilátky
 - nejvhodnější sledov. uvolnění ¹⁴C-serotoninu
 - cytoflowmetrie - IgG/M asociované s trombo
 - » - vysoká senzitivita, nízká specifita
 - HIPA - heparinem indukovaná aktivace destiček
- léčba:
 - zkřížená reaktivita mezi UFH a LMWH udávána i ve více než 60%; nejnižší je udávána u Fragminu (cca 25%)
 - Refludan (inhibitor IIa), Arixtra (oligosacharid s anti-Xa)

Alogenní imunologické trombocytopenie

- novorozenecká trombocytopenie
 - matka tvoří protilátky proti destičkám plodu
 - většinou anti-HPA1a (2-3% populace je HPA1a negativní, 10% z nich vytváří protilátky)
 - léčba: imunoglobuliny + matčiny trombocyty (promyté a ozářené)
- potransfúzní purpura
 - asi týden po transfúzi
 - léčba: imunoglobuliny

Neimunologické trombocytopenie ze zvýšené spotřeby (trombhemoragické)

MAHA = mikroangiopatické hemolytické anemie

- TTP – deficit ADAMTS 13
 - často vlivem protilátek, léků, infekcí, vrozený defekt
 - HMW multimery vWF aktivují trombocyty » agregace
 - anemie, trombocytopenie, poškození ledvin, CNS, teplota
 - léčba plazmaferézami, imunosupresí
- HUS – poškození endotelu imunokomplexy
 - u dětí v důsledku poškození toxinem E. coli s průjmem
 - anemie, trombocytopenie, poškození ledvin
- HELLP – hemolysis, elevated liver, low platelets
 - v graviditě poškození endotelu v játrech (bolesti)
- DIC – konzumpce i koagulačních faktorů
- Kassabach-Merrittové sy – DIC při velkém hemangiomu

Terapie trombocytopenií / pení

- **Trombokonzentrát:**
 - < $10 \times 10^9 / l$
 - < $20 \times 10^9 / l$ - rychlý pokles, jiná rizika
 - < $50 \times 10^9 / l$ - operace, krvácející, AML M3
 - < $80 - 100 \times 10^9 / l$ - operace CNS, oční
- **KI: TTP, HUS, HIT II**
- **zohlednit:**
 - koagulogram (fibrinogen)
 - je-li trombocytopenie
 - klin. stav - krvácení
 - rychlost poklesu

Získané plazmatické poruchy

- jaterní choroby
- urémie
- nádory
- nedostatek K vitamínu (+ kumariny)
- antikoagulační léčba UFH + LMWH
- monoklonální paraprotein
- hormonální antikoncepce
- sepse
- DIC
- APS (LA, ACLA)
- získané specifické inhibitory (nejčastěji iFVIII)

Jaterní postižení

- porucha syntézy plazmatických faktorů
- tvorba abnormálních proteinů
- současně hypersplenismus – pancytopenie
- ↓PT, ↓fibrinogen , ↓ AT III, ↓trombocyty (leu, Hb), ↑MCV
- porucha monocyto-makrofágového systému jater
- aktivace fibrinolýzy
- často chronický DIC
- vzácně získané inhibitory

Urémie

- především porucha primární hemostázy
 - funkce a metabolismu trombo
 - metabolismu endotelu (\uparrow PGI₂, NO)
 - interakce trombo - cévní stěna
 - retrakce
 - cévní abnormity - angiodysplázie
- porucha plazmatických faktorů
 - \uparrow FVIII, fbg, AT
 - \downarrow PC, PS
 - \downarrow fibrinolytické aktivity

Malignity

- porucha cévní stěny (infiltrace nádorem, hyperviskozita a leukostáza)
- trombocytopenie (infiltrace dřeně, léčba, infekce, hypersplenismus, DIC), trpatie
- chronický DIC (parakoagulační aktivita nádorových buněk)
 - TF: přítomen na většině nádorových buněk,
 - následkem aktivace leukocyty exprimují TF
 - uvolňují různé enzymy s koagulační aktivitou
 - MAHA
- defekt plazm. faktorů (infiltrace jater)
- aktivace fibrinolýzy (proteolytická aktivita nádorových buněk)

Nedostatek K vitamínu

- nezbytný pro tvorbu funkčních koagulačních faktorů:
 - II, VII, IX, X
 - PC, PS, PZ
- laboratorně patol. PT, následně i aPTT
- fyziologicky u novorozenců
- záměrně při léčbě kumariny
- nechtěně:
 - při ATB léčbě, parenterální výživě, obstrukční ikterus, malabsorpce
- léčba:
 - K vitamín
 - koncentrát faktorů protrombinového komplexu, ČZP

Vliv heparinu

- nejčastěji arteficiálně následkem proplachů venózních katetrů heparinovou zátkou:
 - odběr z kanyly
 - odběr z venepunkce, ale po proplachu hepar. zátkou
- **↑↑ trombinový čas, ↑ aPTT**, N reptilázový čas
- terapie trombózy –prodloužení aPTT 1,5-2,5 (2-3x)
 - anti-IIa 0,2-0,4 j/ml - anti-Xa 0,35-0,7 j/ml

LMWH:

- pouze někdy **↑ aPTT** při terapeutickém dávkování
- anti-Xa (odběr za 3-4 h. od aplikace s.c.):
 - 0,2-0,4 j/ml - profylaxe
 - 0,5-1,0 j/ml - terapie

Monoklonální protein

- váže se na trombocyty, plazmatické faktory
- interferuje s vazbou trombocyt-endotel
- vzácně jako amyloid – sek. defekt FX
- chování protilátek s následnou inhibicí funkce
- inhibice formace fibrinu
- hyperviskozita

Vliv gravidity:

↓ PS

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF, FIX, FXII, PAI

Vliv HAK:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF, FIX, FXII, FII, X, XI

↓ PS, AT III

Vliv fyz. i psych. stresu:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF

↑ tPA

↓ α 2AP, PIg

Vliv zánětu

- ↑ Fbg, FV, FVII, FVIII, vWF
- ↑ α 1AT, PAI, tPA, α 2MG, Plg

Vliv sepse

- poškození endotelu
- aktivace monocytů a granulocytů, exprese TF
- přímá aktivace trombocytů
- rozvoj DIC
 - ↓ fibrinogen, prokoagulačních faktorů a inhibitorů
 - ↓ trombocyty

Hyperkoagulační získané poruchy

- defekt inhibitorů (AT, PC, PS, APCR)
- zvýšení FVIII, fibrinogenu
- zvýšení PAI - 1
- hyperhomocysteinémie

Imunitně podmíněné poruchy hemostázy

- běžné - vysoká prevalence a incidence
- krvácivé, trombotické, asymptomatické
- mnohočetný mechanismus vzniku
- různé cílové struktury - proteiny, lipidy, uhličitany, léky
- diagnostika komplexní a obtížná

Imunitně podmíněné poruchy hemostázy

Cílová struktura:

- buňky
 - hlavně buňky endotelu
 - krevní elementy
 - buňky jater
- humorální - především plazmatické faktory

Získané inhibitory koagulačních faktorů

Nespecifické

- bez vazby na konkrétní koagulační faktor
 - lupus antikoagulans
 - fibrin / fibrinogen degradační produkty
 - monoklonální protilátky

Získané inhibitory koagulačních faktorů

Specifické

- vazba na jednotlivé koagulační faktory
 - neutralizující - vazba na funkční místo
 - non-neutralizující - odstranění CIK

 FVIII, FIX

 vWF

 FV, FII

 FVII, FX, FXI, FXIII

Imunitně podmíněné poruchy hemostázy

- běžné - antifosfolipidové protilátky, gamapatie, ITP, HIT
- vzácné - inhibitory FVIII, IX, V, ostatní faktory, protilátky proti hovězímu trombinu, získaná von Willebrandova choroba, amyloid

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

Protilátky proti faktoru VIII

- většinou lidé starší 50ti let
- autoimunní choroby, malignity, gravidita, léky, 40-50% idiopaticky
- klinicky většinou těžké krvácení:
 - do podkoží a svalů
 - ze sliznic, poúrazově, do CNS
 - 8-22% mortalita

Protilátky proti faktoru VIII

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

Protilátky proti faktoru VIII

- léčba krvácení:
 - FEIBA, rFVIIa (NovoSeven), (DDAVP)
 - vysoké dávky FVIII < 5 BU/ml
 - po předchozí plazmaferéze
- eradikace inhibitoru:
 - imunosuprese (KS+CFS, CSA), imunoglobuliny
 - plazmaferéza s imunoadsorpcí

Kazuistika - pacient č. I - koagulační nálezy

■ - Fbg 5,37 - PT 1,01 INR - **aPTT 2,37 R** - TČ 12,4

■ doba krvácení Duke 180 s

■ kroužící antikoagulans na bázi aPTT:

inkubace	před	po
pacient	98,3 s	101,9 s
normál	35,6 s	39,7 s
P / N = 4 / 1	64,8 s	91,6 s
1 / 1	51,6 s	76,2 s
1 / 4	43,6 s	62,9 s

■ - **F VIII:C 0,1%** - inhibitor F VIII 112 B.U. / ml

■ lupus antikoagulans – confirm. test PNP hran. poz.

Kazuistika - pacient č. I

vyšetření lupus antikoagulans

- kaolin. čas > 300 s, směsný test 270 s
- dRVVT 1,05 R
- TTIT 1:100 1,16 R (norma 0,8 - 1,3)
1:1000 1,25 R (norma 0,8 - 1,3)
- směsný test aPTT 1,61 R
- LAC index 18,76 (norma <15)
- aPTT - PNP 7,1 s (norma <10)
- FR - PNP 19,8 s (norma <8)

Kazuistika - pacient č. II koagulační nálezy

■ - Fbg 4,82 - PT 0,87 INR - TČ 18 s

■ - **aPTT 2,45 R** (FS actin 2,41 R)

■ kroužící antikoagulans na bázi aPTT:

inkubace	před	po
pacient	88,8 s	96,1 s
normál	32,6 s	35,0 s
P / N = 4 / 1	59,6 s	83,8 s
1 / 1	44,0 s	70,7 s
1 / 4	36,3 s	51,5 s

■ - **F VIII:C 0,5%** - inhibitor F VIII 12 B.U. / ml

■ - F IX:C 120% - F XI:C 93% - F XII:C 96%

■ lupus antikoagulans – confirm. test PNP hran. poz.

Kazuistika - pacient č. II

vyšetření lupus antikoagulans

- kaolin. čas > 300 s
- dRVVT 1,08 R
- TTIT 1:100 0,76 R (norma 0,8 - 1,3)
1:1000 0,79 R (norma 0,8 - 1,3)
- směsný test aPTT 1,19 R, **po inkubaci 1,88 R**
- **LAC index 8,7** (norma <15), **po inkubaci 39,3 s**
- aPTT - PNP 3,7 s (norma <10)
- **FR - PNP 18 s** (norma <8)

Kazuistika – pacient č. III koagulační nálezy - F XII:C

16. 12.	iFVIII	32 BU/ml	FVIII:C	0,3%
aPTT	PTT Autom.	2,37 R	FS Actin	2,36 R
F XII:C	PTT Autom.	27 %	FS Actin	29 %
diluce	1 : 5	1 : 10	1 : 20	1 : 40
F XII:C	20 %	14 %	16 %	24 %
2. 2.	iFVIII	0,0 BU/ml	FVIII:C	80%
aPTT	PTT Autom.	1,44 R		
F XII:C	PTT Autom.	47 %	FS Actin	38 %
diluce	1 : 5	1 : 10	1 : 20	1 : 40
F XII:C	30 %	28 %	20 %	24 %

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 bazi 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 imunosupresí,
mimotělní immunoadsorpce

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

Získaný inhibitor F II

- nejčastěji proti hovězímu trombinu
 - nutnost vyšetření TČ lidským trombinem
- izolovaný proti lidskému trombinu
 - krvácivý stav, kdy je koagulogram v normě
 - nutnost vyšetření TČ lidským trombinem
 - monoklonální gamapatie
 - lupus antikoagulans

Heparin-like antikoagulans

- ↑ TČ, koriguje se
 - protamin sulfátem
 - toluidinovou modří
 - heparinázou
- u malignit, po léčbě nádorů nadledvin suraminem
 - 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 Isoniazidu, prokainamidu
 - inhibice aktivace FXIII, polymerace fibrinu
 - vazbou na FXIII či na fibrinogen
 - klinicky - sklon k těžkému krvácení
 - léčba koncentrát FXIII

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

Antifosfolipidové protilátky

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

Antifosfolipidové protilátky – mechanismus účinku

- inhibice:
 - uvolnění prostacyklinu z endotelu a trombocytů
 - aktivace proteinu C
 - prostřednictvím inhibice trombomodulinu
 - aktivace AT III potencované heparan sulfátem
 - aktivace fibrinolýzy komplexem prekalikren+FXII
- potenciace:
 - aktivace trombocytů
 - tvorby FXa na povrchu trombocytů

Antifosfolipidový syndrom

klinická kritéria

Trombózy:

- jedna a více arteriální a/nebo venózní trombóza
- trombóza malých cév v jakékoli tkáni či orgánu prokázaná zřetelně klinicky, UZ vyšetřením metodou dle Dopplera nebo histopatologicky (bez známek zánětlivých změn v cévní stěně)
- ne povrchové tromboflebitidy

Antifosfolipidový syndrom

klinická kritéria

Poruchy těhotenství:

- tři a více následných samovolných potratů před 10. týdnem gestace (vyloučení jiných příčin)
- jedno a více úmrtí morfologicky normálního plodu (dokumentováno sonograficky nebo přímým vyšetřením) po 10. týdnu gestace
- jedno a více předčasných narození (34. týden a dříve) zdravého novorozence při těžké preeklampsii nebo těžké insuficienci placenty

Antifosfolipidový syndrom

laboratorní kritéria

Antikardiolipinové protilátky (ACLA):

- IgG a/nebo IgM isotypu jsou přítomny ve středním nebo vysokém titru (> 40 j/ml nebo > 99. percentil)

anti- β -glykoprotein I

- IgG a/nebo IgM isotypu závislých ACLA protilátek > 99. percentil
- jsou přítomny dva a vícekrát v odstupu 12 a více týdnů
- jsou vyšetřeny standardizovaným typem ELISA

Antifosfolipidový syndrom

laboratorní kritéria

Lupus antikoagulans:

- prokázán dva a vícekrát v časovém odstupu **12** a více týdnů
- detekce je provedena dle doporučení SSC ISTH pro detekci lupus antikoagulants/fosfolipidově závislých protilátek
 - průkaz prodloužení screeningového testu
 - nedochází ke korekci normální plazmou
 - zkrácení po přidání nadbytku fosfolipidů
 - vyloučení jiných poruch

Antifosfolipidový syndrom - diagnóza

Přítomnost minimálně jednoho kriteriá:

- laboratorního
- klinického:
 - maximální odstup 5 let od labor. kriteriá

Indikace vyšetření APA

Laboratorní nálezy:

- nevyjasněné prodloužení koagulačního testu závislého na fosfolipidech (aPTT)
- náhodné zjištění trombocytopenie - obvykle lehkého až středního stupně

Kriteria trombofilie v osobní anamnéze:

- trombóza v mladším věku
 - žilní před 45. rokem věku (včetně novorozence)
 - arteriální před 35. rokem
- opakované trombózy
- atypická lokalizace trombóz
- opakované časně ztráty plodu nebo jedna pozdní

Typy APS a terapie

- **Typ I (žilní)** – LMWH, UFH, W
- **Typ II (tepenná)** – LMWH, LD UFH, ASA, W
- **Typ III (CNS, retin.)** – LMWH, ASA, W,
(retinální - pentoxifyllin)
- **Typ IV (kombinace)** – LMWH, LD UFH, W
- **Typ V (aborty)** – LMWH, ASA
- **Typ VI (bez trombózy)** – nejasné (ASA, LD W),
při dalším riziku trombózy LMWH, LD UFH