



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



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 kyseliny listové, vitamínu B12
 - zvýšená spotřeba - DIC, TTP, HUS, MAHA, HELLP, Kassabach-Merritt syndrom
 - porucha rozdělení - hypersplenismus, hypertermie
- 

PŘÍČINY TROMBOCYTOPENIE (I)

mechnizmus	okolnosti vzniku
Pseudotrombocytopenie (Tromboexact)	vysrážený vzorek EDTA-indukovaná destičkový satelitizmus navozená GPIIb/IIIa inhibitory
hemodiluce	infuze tekutin trasnfúze erytrocytů a plazmy
zvýšená konzumpce trombocytů	velké krvácení sepsy, septický šok malárie DIC hemofagocytóza trombotické mikroangiopatie (TTP,HUS,HELLP syndrom) extrakorporální cirkulace s expozicí velkým povrchům nitrocévní prostředky těžká plicní embolie či trombóza



PŘÍČINY TROMBOCYTOPENIE (II)

mechanismus	okolnosti vzniku
zvýšená destrukce trombocytů	těžké infekce (sepsy, hemorhagická horečka Dengue, zkříženě reagující protilátky..) heparinem indukovaná trombocytopenie imunitní trombocytopenická purpura (i sekundární) potransfúzní purpura (pasivní, aktivní) na léčích závislá trombocytopenie
snížená tvorba trombocytů	toxické vlivy na kostní dřeň (léky, otravy, infekce - sepsy, radiace) chronické postižení jater, chronický alkoholismus infiltrace kostní dřeně nedostatek vitamínů (foláty, B12) hematologická onemocnění (nádory, MDS, odvržení štěpu kostní dřeně...)
zvýšená sekvestrace trombocytů	hypersplenizmus hypotermie

na JIP má trombocytopenii 35-40% nemocných
takováto trombocytopenie je prognostickým markerem pro prolongovanou hospitalizaci na intenzivním lůžku resp. pro přežití



S LÉČBOU SPOJENÁ TROMBOCYTOPENIE

mechanismus je různorodý, zahrnuje jak zvýšenou spotřebu resp. destrukci trombocytů tak i útlum tvorby

na „černé listině“ je více než 100 různě působících preparátů z nichž důležité

- hepariny i LMWH (viz HIT)
- protidestičkové léky (abxicimab 0,3-1,6%, eptifibatid 0-0,2%, tirofiban 0,2-0,4%, ale i tienopyridiny)
- antirevmatika (soli zlata, diclofenac, acetaminofenon, naproxen)
- antikonvulsiva (karbamazepin, fenytoin, kyselina valproová)
- cytostatika/imunosupresiva – zde je účinek na dávce závislý

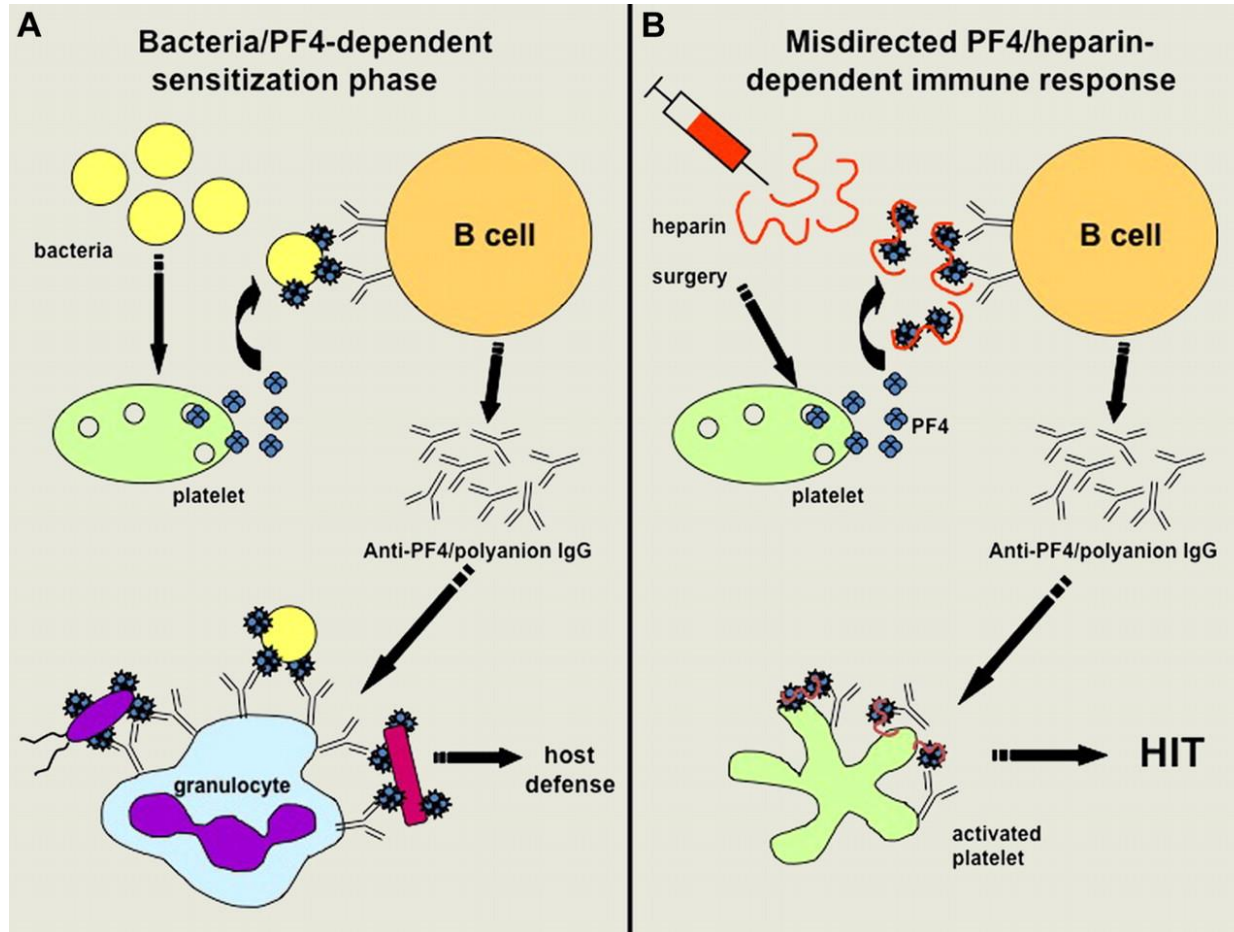


SUBSTITUČNÍ LÉČBA TROMBOCYTOPENIÍ

- **Trombocytový transfúzní přípravek:**
 - podání profylaktické
 - < $10 \times 10^9/l$ téměř vždy, výjimka ITP
 - < $20 \times 10^9/l$ - rychlý pokles, jiná rizika (DIC, sepse, febrilie), málo závažné invazivní výkony (bronchoskopie, endoskopie)
 - < $50 \times 10^9/l$ - operace, biopsie
 - < $100 \times 10^9/l$ - operace CNS, oční, epidurální či spinální anestezie/punkce
 - podání léčebné
 - < $30 \times 10^9/l$ – málo závažná krvácení
 - < $50 \times 10^9/l$ – středně závažná krvácení (GIT)
 - < $80 - 100 \times 10^9/l$ – polytraumata, krvácení do CNS
- KI: TTP/HUS, HIT
- zohlednit:
 - koagulogram (fibrinogen)
 - je-li současná trombocytopatie
 - klin. stav
 - rychlost poklesu



Patofyziologie vzniku HIT



Gruel, Y. et al. *Blood* 2011;117:1105-1106

A) Bakterie indukují uvolnění PF4, který se váže na polyanionické struktury na povrchu bakterií. To má za následek tvorbu protilátek proti takto modifikovanému PF4. Tyto se následně váží s různými bakteriálními povrchy, čímž usnadňují jejich fagocytózu granulocyty.

B) Po podání heparinu jsou tvořeny komplexy heparin/PF4, které napodobují PF4 navázaný na bakterie. U již dříve senzitivovaných nemocných to vede k rychlé tvorbě protilátek proti modifikovanému PF4. Vznikající protilátky proti komplexu PF4/polyanion IgG silně aktivují trombocyty a v některých případech vedou k rozvoji HIT/HITT.

SKÓRE 4T PRO DIAGNÓZU HIT

	2 body	1 bod	0 bodů
Tr-penia; počet	> 50% nadir >20	30–50% nadir 10–19	< 30% nadir < 10
Timing	5–10D; ≤1D (H do 30D)	5–10D ? plt; >10D; ≤1D (H 30 – 100D)	< 4D
Thrombosis	nová; kožní nekróza, akutní sy reakce (UFH)	progrese, recidiva, susp. trombóza, ne- nekrotizující kožní reakce	žádná
Tr-penia; jiný důvod	žádný	možný	pravděpodobný

pravděpodobnost HIT: vysoká (6-8bodů), střední (4-5 bodů) a nízká (3 a méně)

DIAGNOSTIKA HIT

- naplněna 4T kriteria nejméně 3 body
- sérologický průkaz protilátek
 - orientační
 - ve třídě IgG
- průkaz funkčních protilátek
 - test s uvolněním serotoninu
 - referenční metoda
 - agregační vyšetření
 - relativně malá sensitivita



TROMBOCYTÓZA

○ reaktivně:

- infekty, nádory, záněty, stres
- při sideropenii
- po splenektomii
- následkem krvácení, po operacích, traumatech
 - po předchozím poklesu 1-4 den nastává vzestup 5-7. den, hladina může být 2-3 násobně vyšší nežli vstupní

○ esenciální trombocytémie:

- klonální myeloproliferace (50% JAK2 mutace)

○ doprovází i další myeloproliferativní chodoby:

- CML, idiopatickou myelofibrózu, pravou polycytémii
- MDS 5q- syndrom, RARS-T...



trombofílie

je vrožený nebo získaný defekt hemostázy, který je s největší pravděpodobností příčinou zvýšeného sklonu k trombóze

tj. jedná se o sklon k vzniku trombózy

klinická manifestace tj. vznik trombózy je obvykle multifaktoriální geneze



trombofílie – klinická definice

trombóza v mladším věku

žilní před 45. rokem věku (včetně novorozence)

arteriální před 35. rokem věku

trombózy současně v arteriálním i žilním řečišti

opakované trombózy, atypická lokalizace

pozitivní rodinná anamnéza (uplatní se častěji u vrozených)

opakované ztráty plodu

klinické podmínky vzniku trombózy

tepenné:

- ateroskleróza
- kouření cigaret
- hypertenze
- diabetes mellitus
- zvýšení LDL cholesterolu
- hypertriglyceridémie
- pozitivní rodinná anamnéza
- vada levého srdce
- orální kontraceptiva
- estrogeny
- lipoprotein (a)
- polyglobulie
- hyperviskózní syndrom

žilní:

- všeobecná chirurgie
- ortopedické zákroky
- artroskopie
- trauma
- malignity
- imobilizace
- sepse
- kongestivní srdeční vady
- nefrotický syndrom
- obezita
- varikozita
- postflebitický syndrom
- orální kontraceptiva



časté příčiny získané trombofilní dispozice provázené TEN manifestací

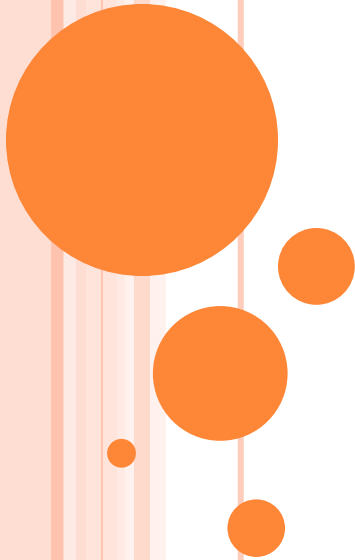
gravidita, šestinedělí

hormonální léčba

nádorová onemocnění

zánětlivé stavy

antifosfolipidové protilátky/antifosfolipidový
syndrom



trombóza a HAK

Bloemenkamp Kitty W.M. et al.

Hemostatic Effect of Oral Contraceptives in
Women who Developed Deep-vein
Thrombosis while Using Oral Contraceptives

Thrombosis Haemostasis 1998;80:382-387

„high hemostatic responders“

u žen, u nichž došlo při OC k rozvoji trombózy
jsou nepříznivé změny koagulace po OC více
vyjádřeny nežli u zdravých žen

změny parametrů hemostázy po orálních kontraceptivech třetí generace

ANTIKOAGULAČNÍ

Heparin kofaktor II
Protein C
 α_2 antitrypsin

Protein S (cel, vol.)
C4bBP
APC-R
Antitrombin

PROKOAGULAČNÍ

Fibrinogen, FIX, FXI
Protrombin, FX, FVII
FVIIIt,c,a; FVIIIc; vWF

FV, počet trombo



změny parametrů hemostázy po orálních kontraceptivech třetí generace

PROFIBRINOLYTICKÉ

Plazminogen
Faktor XII
Prekalikrein

Kininogen
aktivita tPA

tPA antigen
uPA antigen

ANTIFIBRINOLYTICKÉ

Faktor XIII

Inhibitor plazminu
 α_2 makroglobulin

PAI (antigen, akt.)
HRG
C1-ester.inhib.



studie určující riziko venózní trombózy při užívání hormonální antikoncepce

	počet pacientů/kontrol	RR v porovnání se ženami bez OC	OR ve srovnání preparátů II. a III. generace
WHO	1143/2992	4,15	2,2-3,0
GPRDB	238 130	4,2	1,75-1,81
LETS	126/159	2,2-3,8	2,3
Transnational	471/1772	4,0	1,5

WHO - WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception

GPRDB - General Practise Research Data Base

LETS - Leden Thrombophilia Study



faktory zvyšující riziko trombózy u hormonální antikoncepce

vrozené:

- deficit AT III
- deficit proteinu C
- deficit proteinu S
- Leidenská mutace FV
- protrombin 20210A
- zvýšená hladina FVIII
- pozitivní RA TEN?

získané:

- obezita
- hypertenze léčená v těhotenství
- kouření
- zvýšená hladina FVIII
- věk > 35 let
- varixy



absolutní riziko trombózy a jejích komplikací u uživatelék HAK

- incidence TEN u žen v reprodukčním věku 2-4/10 000
- 4/1 milion: fatální TEN u uživatelék HAK
- 3/1 000: TEN u uživatelék HAK s heterozygotní FVL, 15/1 milion fatální TEN
 - k zábraně 1 úmrtí nutno vyšetřit 2 miliony žen
 - vyloučí to 90 000 žen z užívání HAK pro nález FVL
 - finanční nároky plošného screeningu nelze realizovat z běžného pojištění (nikde na světě) – u nás 15 000 x 2 mil = 30 mld Kč
 - American College of Medical Genetic Consensus Statement on factor V Leiden Mutation Testing 2001: vyšetřovat asymptomatické příbuzné pacientů s prokázanou mutací před zavedením HAK



hormonální substituční terapie

- dříve: redukce rizika kardiovaskulární příhody u zdravých žen v menopauze o 40 - 50%; tento příznivý efekt nebyl prokázán u žen s ischemickou chorobou srdeční (HERS)
- zvýšené riziko VTE 2-4 násobné
- vyšší riziko je v průběhu 1. roku podávání
- riziko je zvyšováno nejen vrozenou trombofilií ale i řadou získaných trombofilních rizik



HRT - ovlivnění hemostázy

- aktivace prokoagulačního systému
 - zvýšené hodnoty F1+2
 - zvýšené hodnoty TAT
- ovlivnění systému přirozených inhibitorů koagulační kaskády
 - snížení antitrombinu
 - snížení celkového proteinu S
 - lehké snížení proteinu C (po POTR)
- nedostatečná aktivace fibrinolýzy (TAFI)
- zvýšení CRP a dalších parametrů zánětu



HRT- absolutní riziko TEN

- RR stejné jako HAK, absolutní je vyšší
- ženy 50-59 let na HRT: 4/1 000
- ženy 60-69 let na HRT: 9/1000
- riziko se zvyšuje:
 - obezita
 - varixy
 - OA či RA trombotických komplikací
 - vrozená trombofilie (odhad 10% populace)
 - nádory
 - operace
 - imobilizace



VLIV GRAVIDITY:

↓ PS

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

VLIV FYZICKÉHO A/NEBO PSYCHICKÉHO STRESU:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF

↑ tPA


↓ α 2AP, Plg



VLIV ZÁNĚTU

- ↑ **Fbg, FV, FVII, FVIII, vWF**
- ↑ **α 1AT, PAI-1, 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



NÁDORY A ŽILNÍ TROMBOEMBOLIZMUS

- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: JB Balliere Ed. Cliniques Médicales de l'Hotel-Dieu de Paris. 1865; 3: 654-712
 - všichni tři pacienti mají symptomy pokročilého či zjevného nádorového onemocnění
- Illtyd J., Matheson NM. Thrombophlebitis in cancer. Practitioner 1935; 134: 683-684
 - první popis VTE u skutečně okultního nádoru



PATOFYZIOLOGIE

generace trombinu navozená TF na membránách tumorózních buněk

přímá aktivace FX nádorovým prokoagulatnem (onkofetální cysteinová proteáza)

nepřímo expresí TF na monocytech

vliv vlastních tumorózních buněk a jejich mediátorů - TNFalfa, IL1 a tím nastavení protrombotického potenciálu endoteliálních buněk



PREVALENCE VTE U NÁDOROVÝCH CHOROB

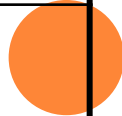
- pacienti se známou diagnózou nádorového onemocnění (podle 13 studií)
 - 10-20%
- současná diagnóza VTE a nádoru – nádorové onemocnění rozpoznáno na základě klinického vyšetření a běžných laboratorních a zobrazovacích metod (podle 12 studií)
 - všechny 0-7,1%
 - sekundární 0-4,9%
 - idiopatické 0-23,8%
- pacienti s diagnózou nádoru do 3 let po VTE (podle 14 studií)
 - všechny 0-13,3%
 - sekundární 0-7,1%
 - idiopatické 0-25,7%



INCIDENCE TROMBOTICKÝCH KOMPLIKACÍ PODLE TYPU NÁDORU

(Malý J. Euni 2009)

lokalizace	% TEN komplikací
karcinom plic	28
karcinom pankreatu	18
karcinom žaludku	17
kolorektální karcinom	16
ovariální a děložní karcinom	7
karcinom prostaty	7



MALIGNITY – PŘÍČINY KRVÁCENÍ

- porucha cévní stěny
 - infiltrace nádorem
 - operace, invazivní diagnostické výkony
- trombocytopenie
 - infiltrace dřeně, léčba, infekce, hypersplenismus, chronický DIC, MAHA
- defekt plazmatických faktorů
 - infiltrace jater
- aktivace fibrinolýzy
 - proteolytická aktivita nádorových buněk



ZÍSKANÉ PORUCHY KREVNÍHO SRÁŽENÍ S PŘEVAŽUJÍCÍ HEMORHAGICKOU MANIFESTACÍ

- jaterní poruchy
- hypovitaminóza K
- léčebné ovlivnění
 - antikoagulační léčba
 - protidestičková léčba/získané trombocytopenie
 - jiná antitrombotická léčba
- získaná hemofilie



JATERNÍ CHOROBY

- porucha všech systémů
 - prokoagulační faktory
 - přirozené inhibitory
 - primární hemostáza
 - fibrinolýza
- hodnota PT INR neodráží náležitě poruchu systému (i když je používána v Childově-Pughově klasifikaci)
 - dáno hladinou FV a fibrinogenu
 - použití rekombinantních tromboplastinů?
 - zavedení INR(L) a INR(W) ?



JATERNÍ CHOROBY

- postižení pro- i protisrážlivých funkcí
- příčiny jsou kombinované geneze
 - porucha primární hemostázy (trombocytopenie při hypersplenizmu či z nedostatku tvorby trombomodulinu, trombocytopatie)
 - nedostatek faktorů při poruše syntézy bílkovin
 - nedostatek faktorů při zvýšené spotřebě
 - dysproteinemie - tvorba faktorů s odchýlnou funkcí
 - zvýšená fibrinolytická aktivita
 - nedostatečné odbourávání faktorů a jejich komplexu s inhibitory
 - vznik inhibitorů proti jednotlivým faktorům resp. jejich komplexům (vzácně)
- laboratorně – prodloužení PT, trombocytopenie, hypofibrinogenémie, snížení AT, další nálezy makrocytární anémie, leukopenie, zvýšení MCV



JATERNÍ CHOROBY

- přes výrazné abnormity má relativně málo nemocných krvácivé projevy
- nejčastěji krvácení do GIT (lokální léze)
- méně závažné (epistaxe, sufuze) častější
- těžká krvácení mohou komplikovat invazivní výkony - aktivace fibrino(geno)- lýzy - ! Normální koagulogram!
- často chronická DIC, aktivovaná výkonem



NEDOSTATEK VITAMINU K

- látky K-dependentní – kosti, ledviny, pankreas, plíce, placenta
- K-vitamin dependentní plazmatické faktory: II, VII, IX, X, protein C, S
- krvácivá diatéza
- laboratorně: prodloužení PT, při těžších poruchách i aPTT



NEDOSTATEK VITAMINU K- VÝSKYT

- novorozenci
- podávání antibiotik ovlivňujících střevní mikroflóru v kombinaci s nedostatečným přívodem vitamínu K v potravě
- plná umělá (parenterální) výživa
- porucha absorpce vitamínů rozpustných v tucích při obstrukčním ikteru
- při malabsorpci (choroby tenkého střeva-celiakie, sprue, chronické nespecifické střevní záněty, sy krátkého střeva)



URÉMIE

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



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 HEPARINU

- UFH nejčastěji arteficiálně následkem proplachů venózních katetrů heparinovou zátkou:
 - odběr z kanyly
 - odběr z venepunkce, ale i 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



VLIV NOVÝCH ANTITROMBOTIK

	PT (INR)	aPTT	fibrinogen	TČ	krvácení velké
dabigatran PRADAXA	↑	↑	podle metody	↑↑↑	1,3-2,0%
rivaroxaban XALERTO	↑↑	↑↑	beze změny	beze změny	2,2-6,6% <1%

pro případné monitorování efektu resp. odeznívání efektu jsou zapotřebí specifické testy

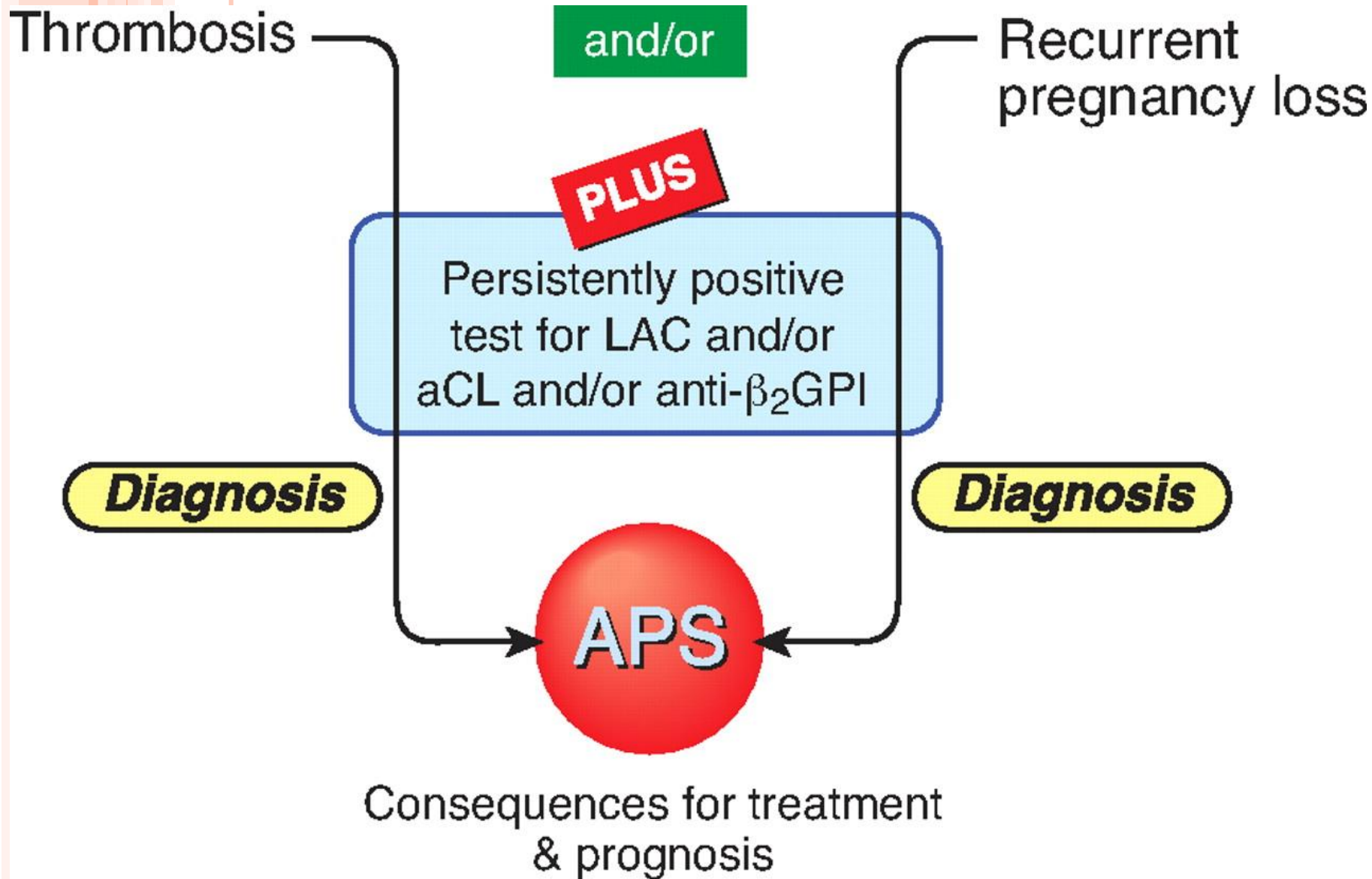
rivaroxaban: možné ovlivnění stanovení antitrombinu cestou antiXa, APCR a ve vysokých koncentracích i funkční stanovení hladiny fibrinogenu dle Clause (snížení o 10%)



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





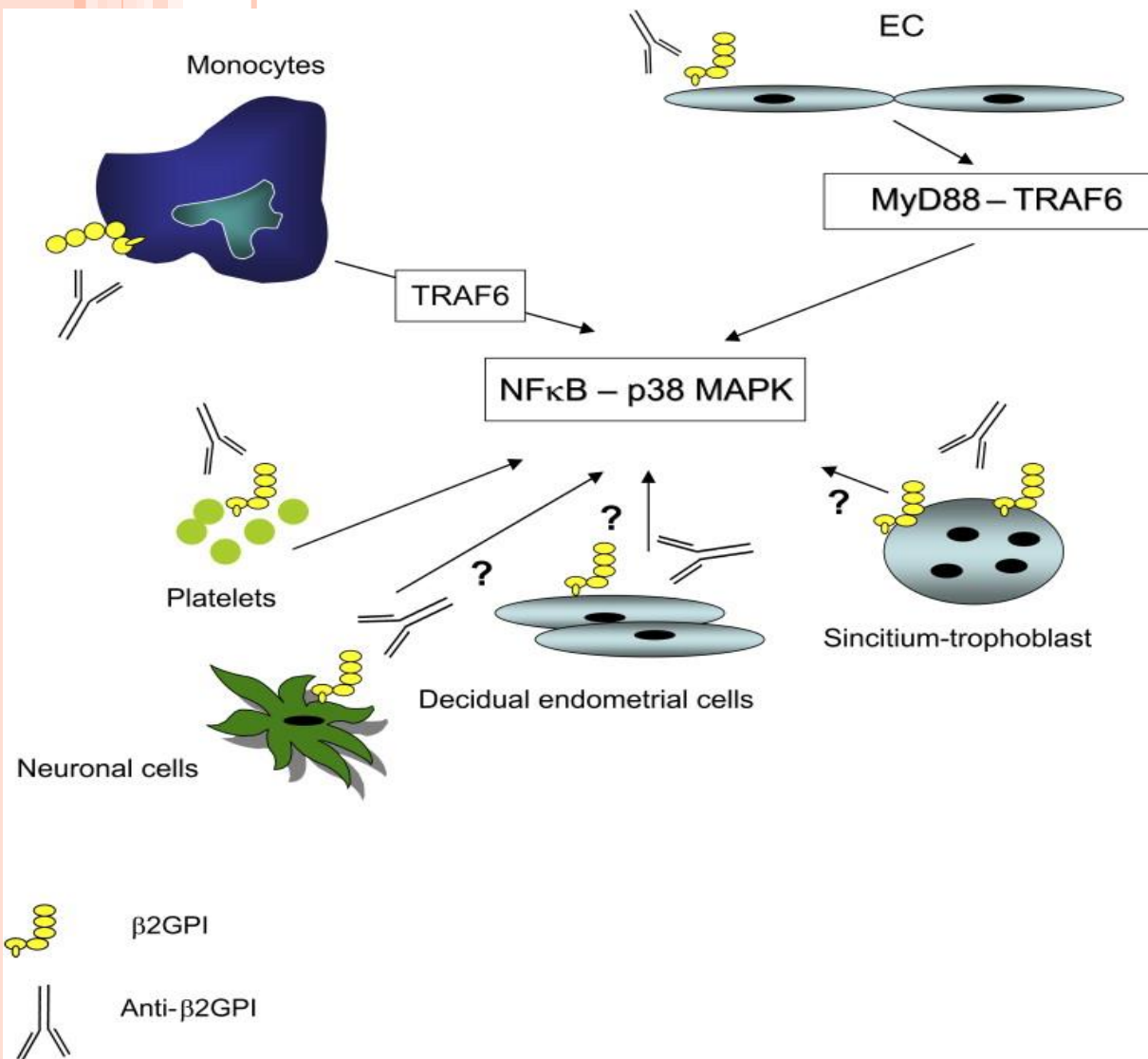
ANTIFOSFOLIPIDOVÉ PROTILÁTKY

- 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...



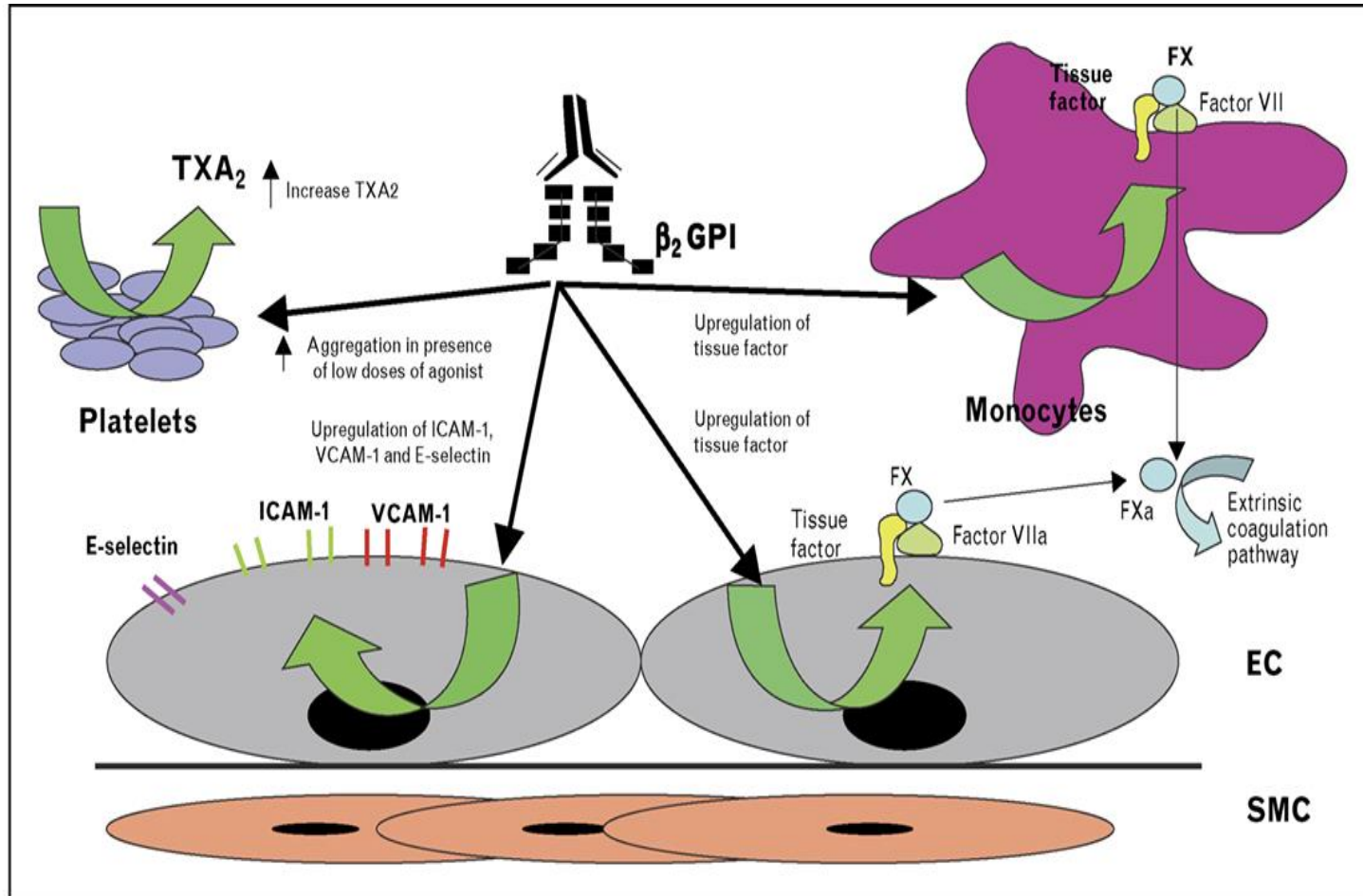
β_2 -glykoprotein I jako zprostředkovatel působení v různých tkáních



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.

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

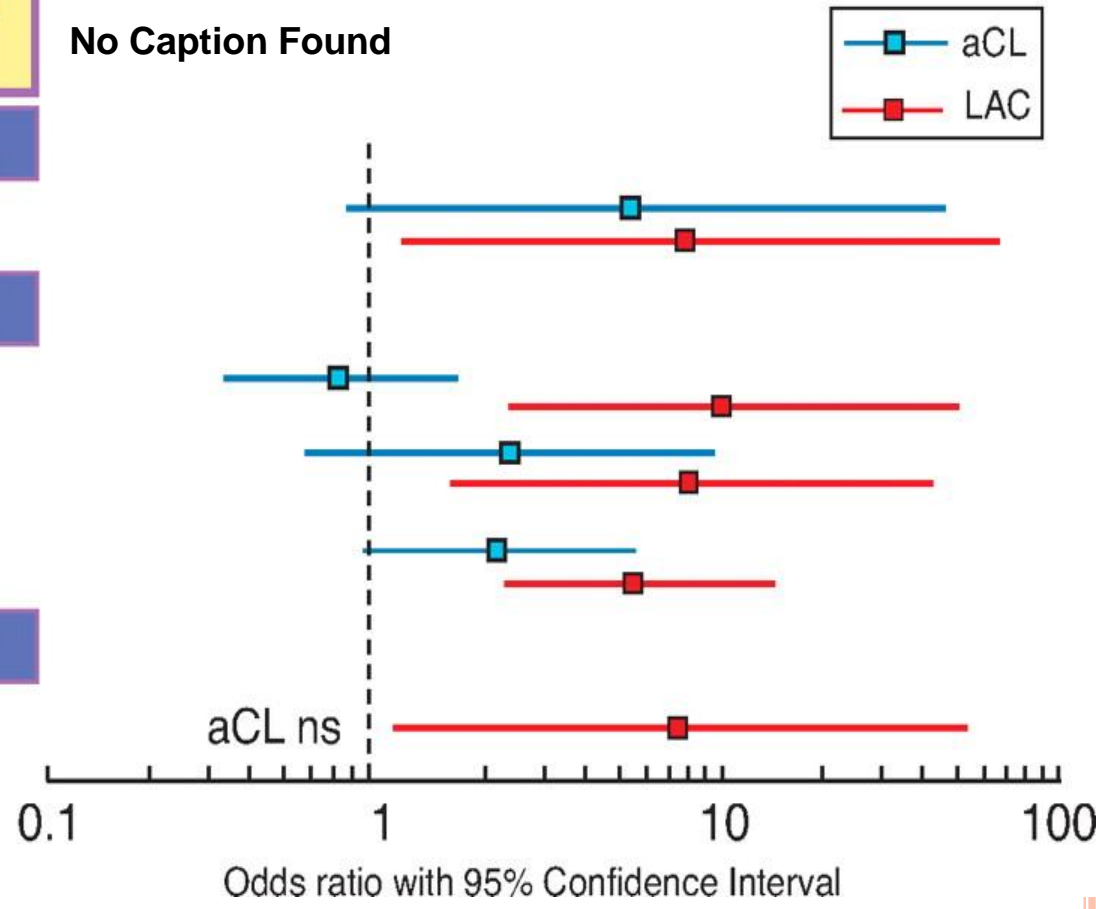
Erkan D., Lockshin M.D. Antiphospholipid syndrome Curr Opp Rheumatol 2006; 18: 242-248

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



Type of event	Anticardiolipin isotype
Cerebral Stroke	
Any	G/M
Deep Vein Thrombosis	
First	G
Recurrence	G
Any	G
Any Thrombosis	
Any	G



Galli et al. LA is a stronger risk factor for thrombosis than anticardiolipin antibodies in antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. Blood 2003;101:1827-1832

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; 29: 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

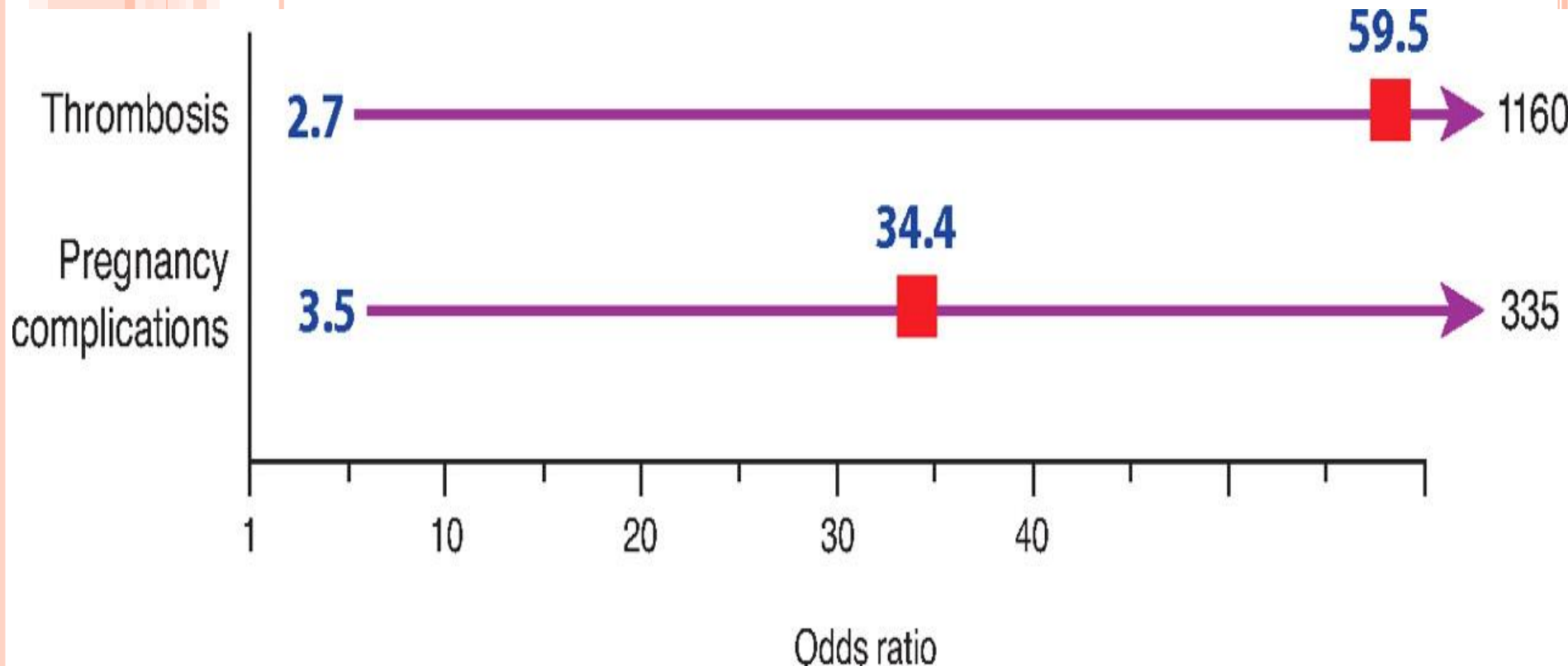


APA A TĚHOTENSKÉ KOMPLIKACE

- role komplementu a zánětlivých změn včetně pozitivní role heparinu byla opakovaně prokázána u reprodukčních ztrát
 - myší modely používaly ACLA bez vazby β_2 GPI (Girardi G at al. 2003, 2004)
 - myší protilátky proti β_2 GPI namířené proti doméně I nejsou příčinou reprodukčních ztrát (Robertson SA et al. 2004)
- předpokládá se, že ACLA způsobují časně reprodukční ztráty cestou ovlivnění komplementu a indukce zánětlivých změn, zatímco protilátky proti β_2 GPI a/nebo LA způsobují pozdní ztráty zřejmě indukci intrauterinní placentární trombózy



kombinovaná pozitivita APA (LA + ACLA IgG + antiβ2-GPI IgG) ve vztahu k trombóze a poruchám gravidity

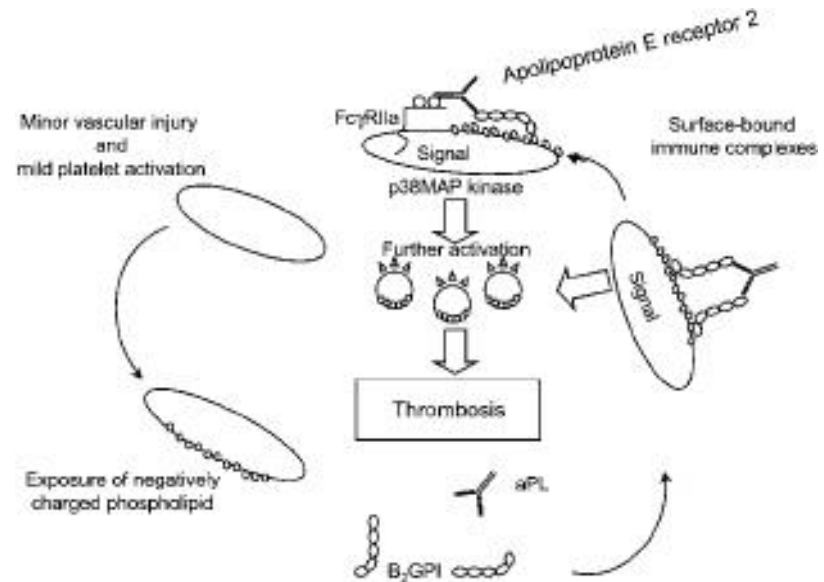


Ruffati A. et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 2006; 96: 337-341

TROMBOCYTOPENIE U APA

○ s APA asociovaná trombocytopenie

- počet trombocytů < 100 x 10G/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 hematúrie
 - ↑ 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

hypothyreoza

hyposyntéz
a

auto-
protilátky

imunologické
choroby

MGUS

solidní tumory

lymfoproliferace

adsorpce
na
povrch
buněk

proteolýza

urémie

myeloproliferace

ciprofloxacin

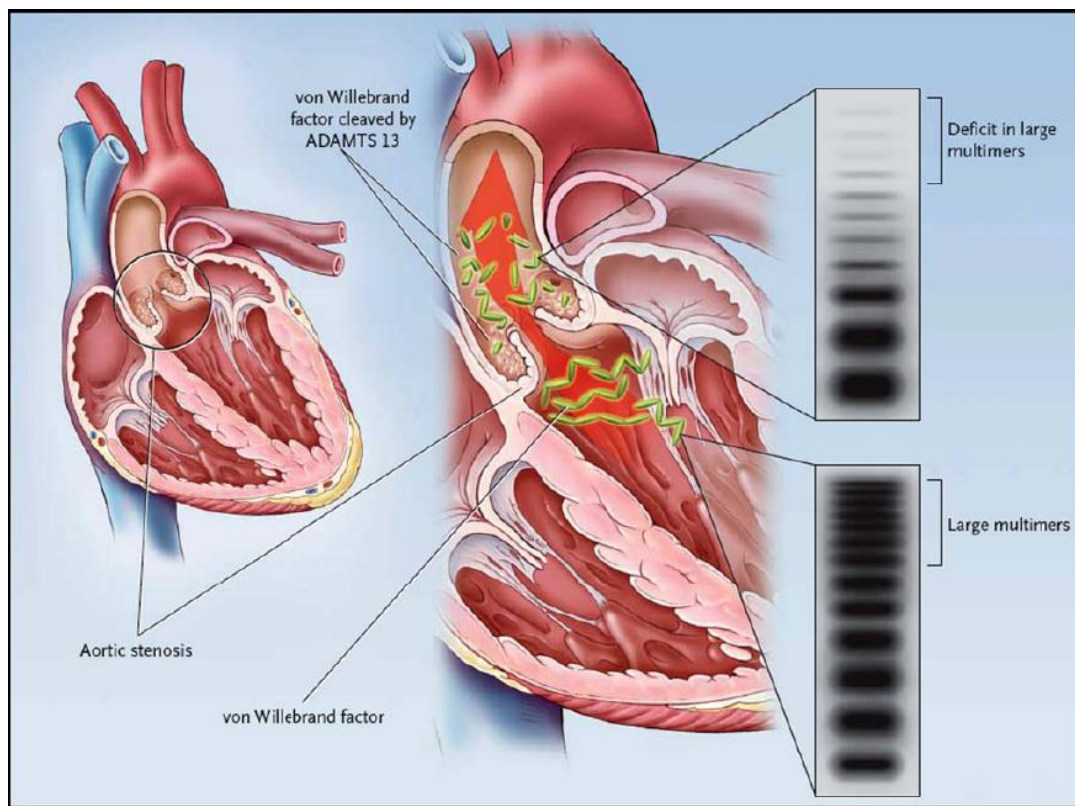
aortální
stenóza

degradace
smykovým
napětím

valproát

nejasný mechanismus

Mechanismus získaného VWS u aortální stenózy

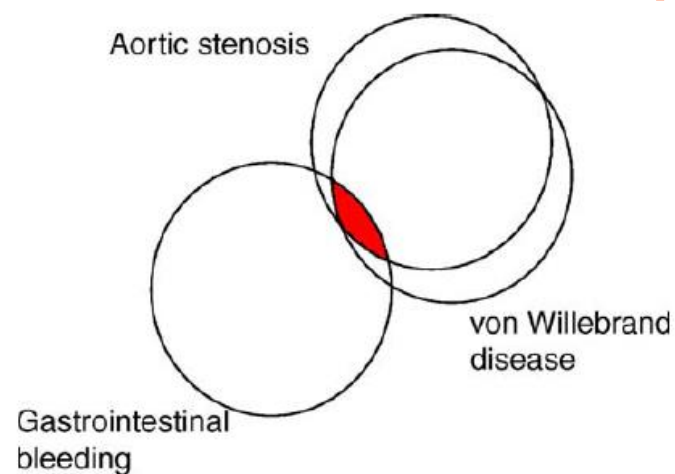


„Heyde’s“ syndrom:

*Heyde EC, NEJM 1958; 259: 196

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

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



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

INHIBITORY ADAMTS 13

- proteáza štěpící ultra-velké multimery vWF
- inhibitor je zřetelně častější než vrožený 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

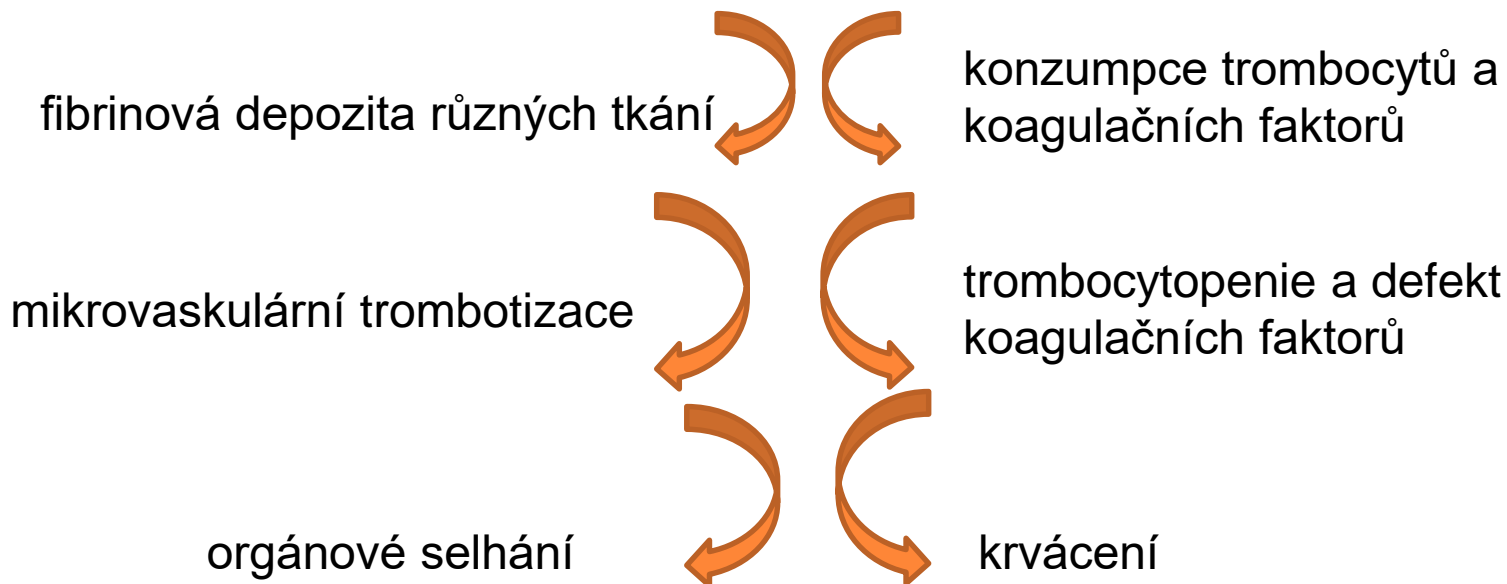


PATOFYZIOLOGIE VZNIKU DIC

choroba vyvolávající DIC

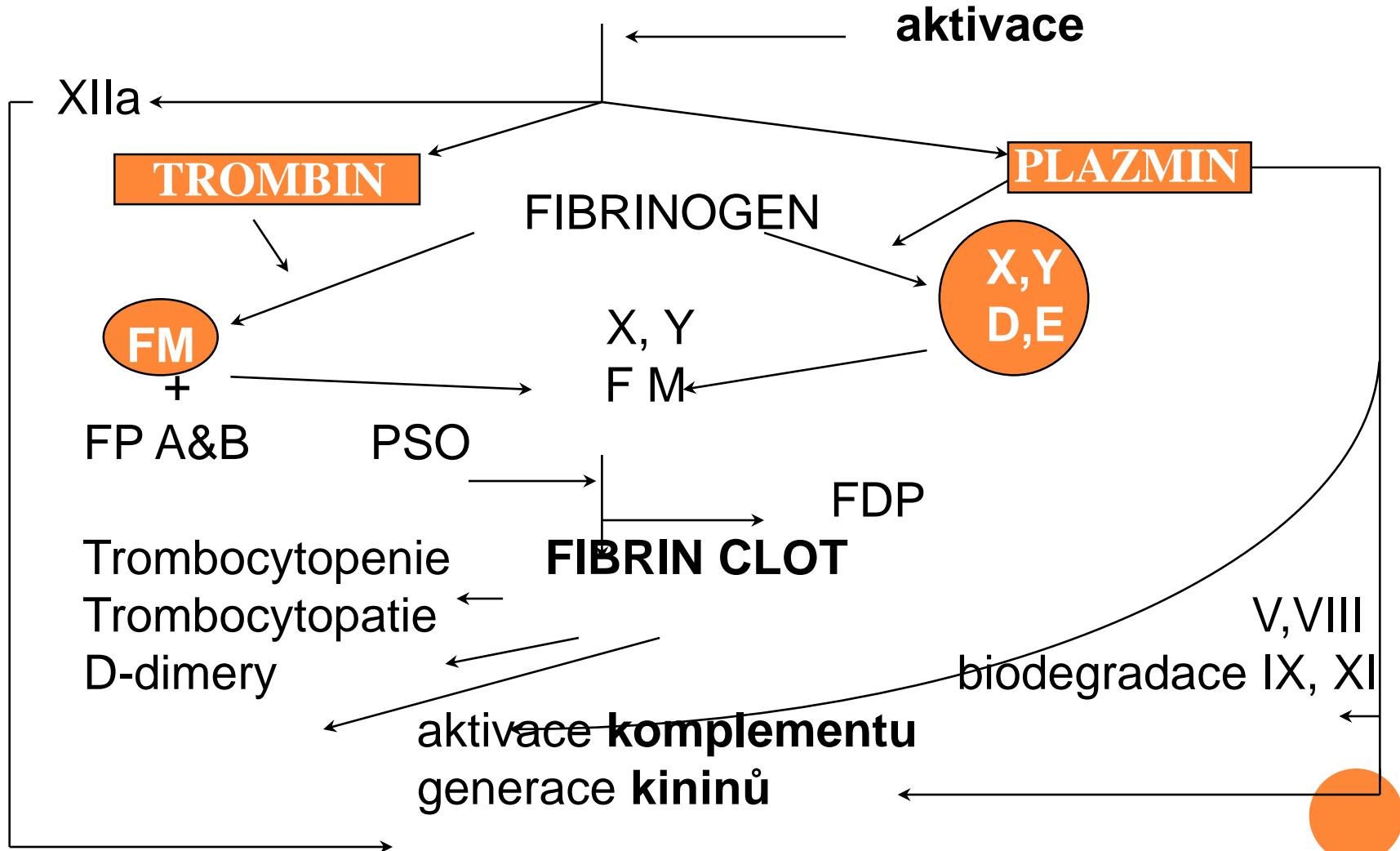


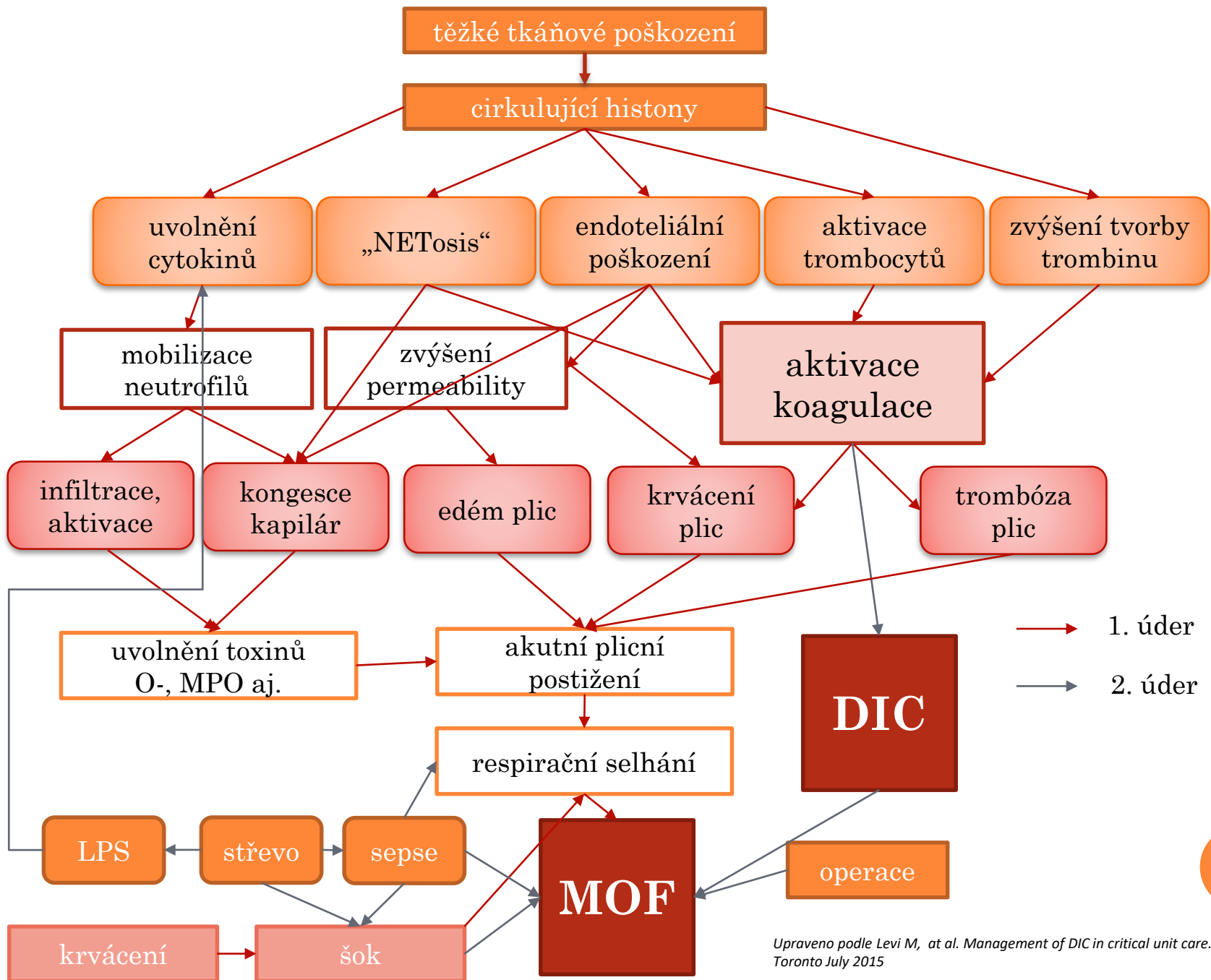
systemová aktivace krevního srážení



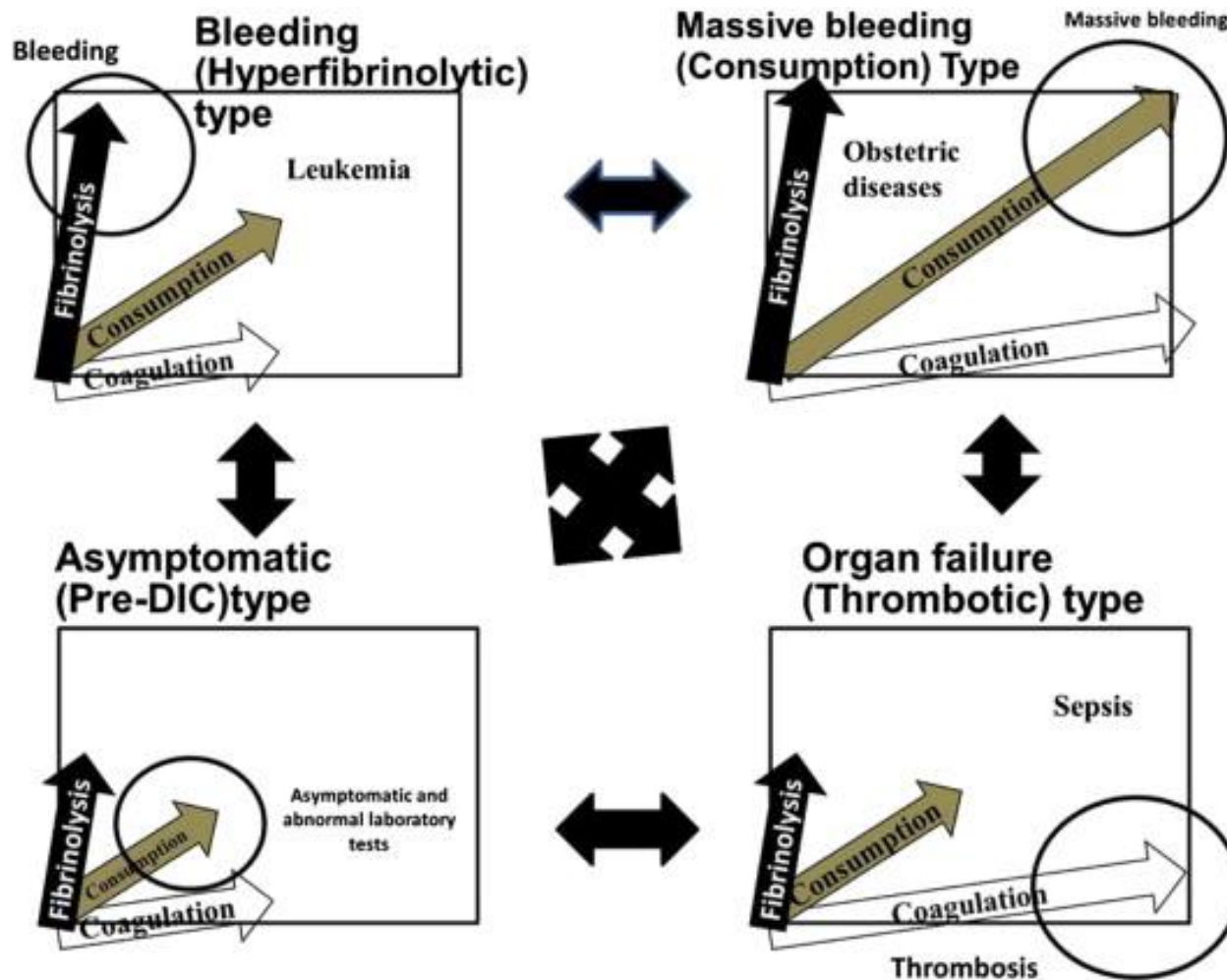
PATOFYZIOLOGIE DIC

koagulační systém





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>



LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ U DIC

Absolutní minimum:

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

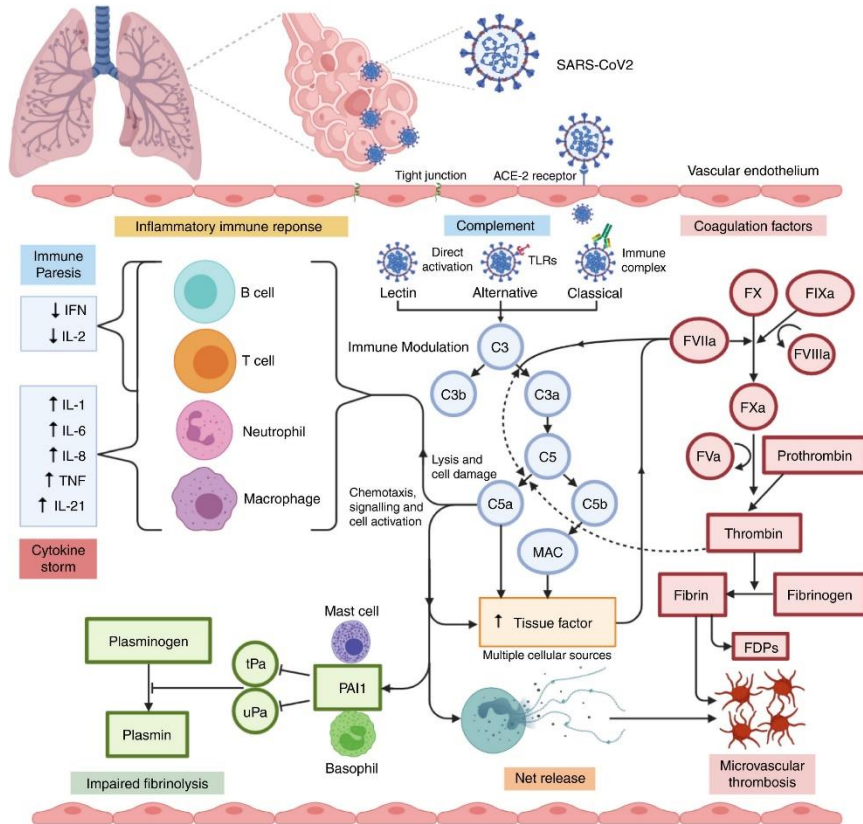
Doporučuje se:

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

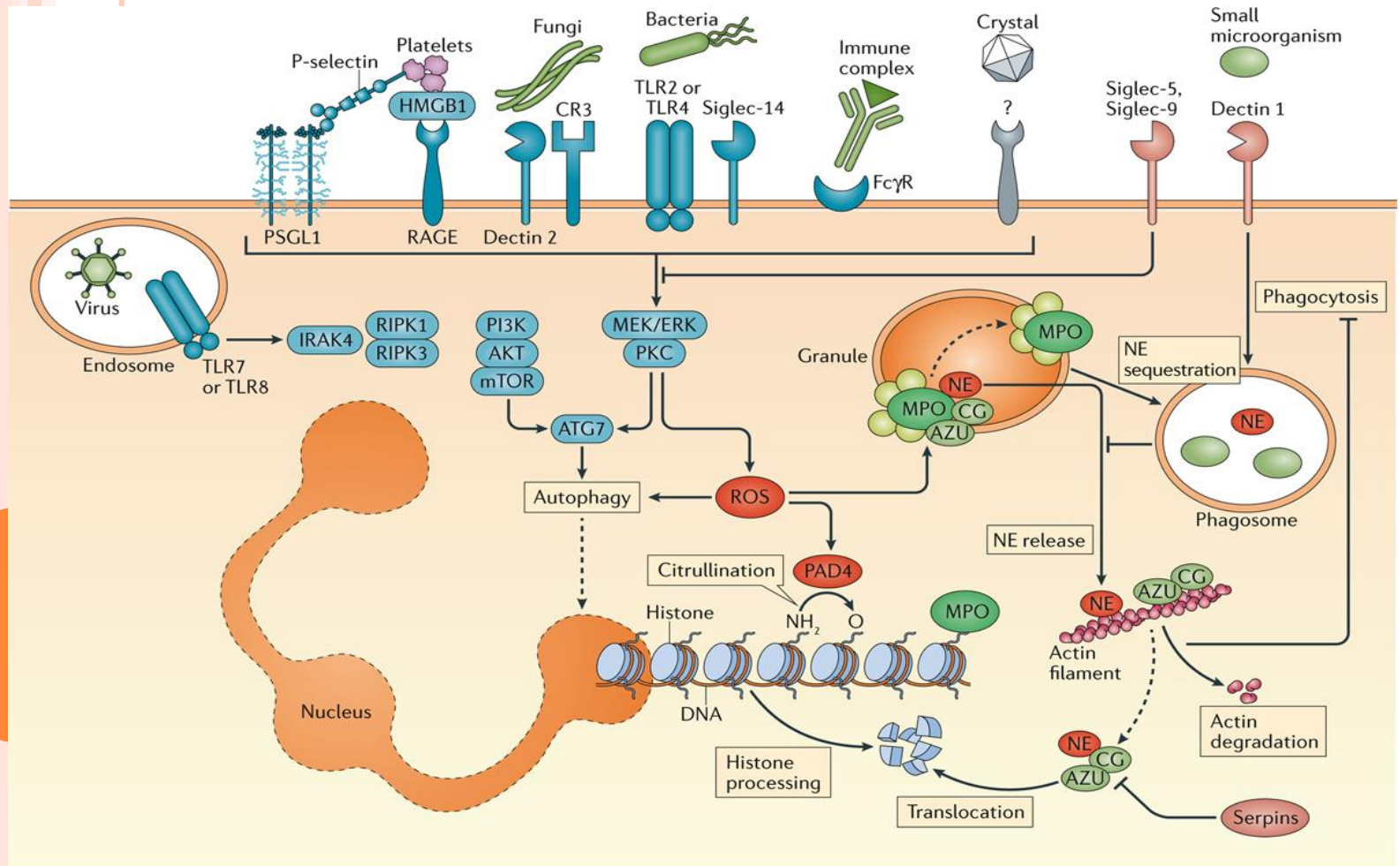
Podstatný může být vývoj/změna v čase – monitorovat!

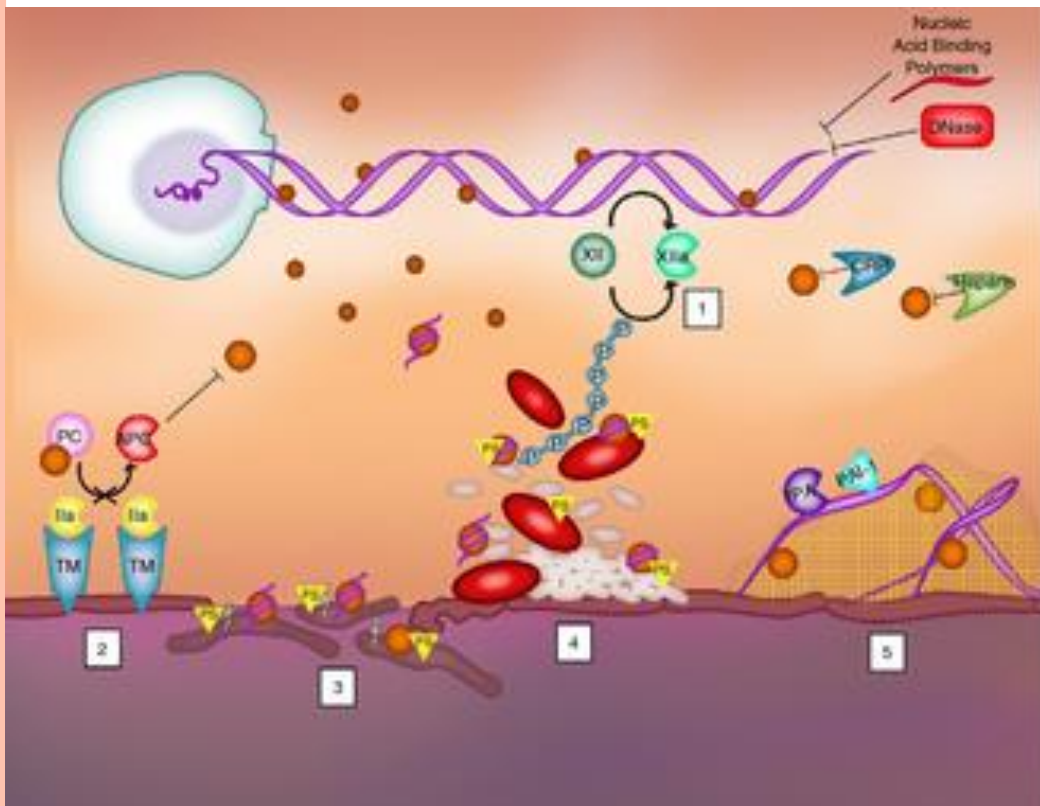


COVID 19



- trombóza v žilním i tepenném řečišti, resp. v mikrocirkulaci charakteru TMA je hlavní příčinou morbidity i mortality u infekce navozené infekcí virem SARS-CoV-2
- patofyziologie této trombotické náchylnosti je extrémně komplexní se společnou rolí komplementu, řady cytokinů vedoucí k cytokinové bouři, s aktivací koagulace, s inhibicí fibrinolýzy, s poškozením endotelu a nezanedbatelnou rolí aktivace neutrofilů vedoucích k tvorbě NETs
- NETs uvolněné z SARS-CoV-2 aktivovaných neutrofilů potencují odumírání epiteliálních buněk v plicích bez ohledu na jejich protrombotickou funkci
- to ukazuje možnou klíčovou roli škodlivého vlivu NETs u infekce Covid 19





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.

V limitovaném rozsahu jde o přirozený nástroj obrany hostitele proti infekci či tkáňovému poškození a imunotrombóza je žádoucí fylogenetickou reakcí.

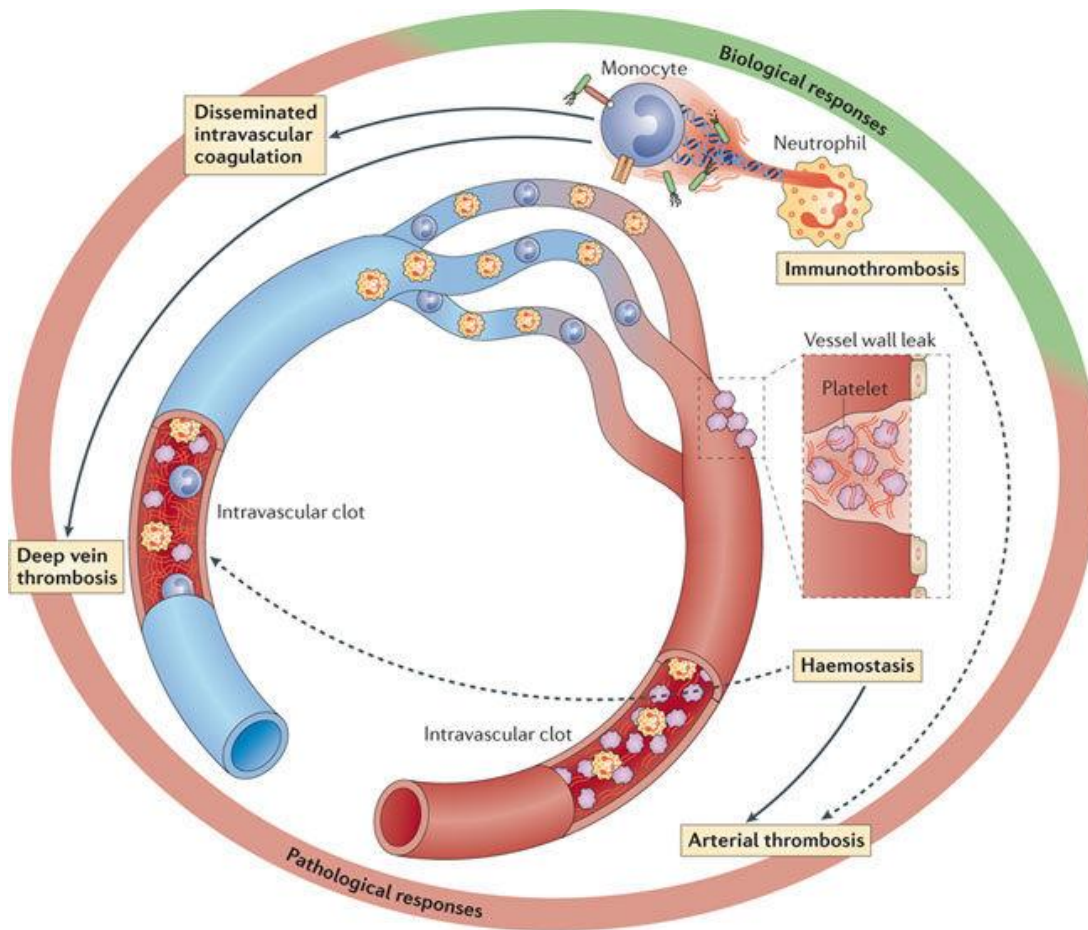
děkuji za pozornost



přirozená imunotrombóza je alterována mj. v případech:

- lokální akumulace buněk přirozené imunity (monocyty, neutrofil)

- jakákoli nadměrná NETs indukovaná imunotrombóza, která neslouží k zamezení šíření mikrobů, resp. k limitaci DAMPs je patologická, ať již je indukovaná jakkoli



Nature Reviews | Immunology

