

# Získané poruchy hemostázy

P. Smejkal, M. Penka

OKH FN Brno

# Rozdělení získaných poruch hemostázy

- podle jednotlivých systémů krevního srážení
  - *primární hemostáza (trombocyty + cévní stěna + adh. proteiny)*
  - *plazmatický systém*
- podle funkčního dopadu
  - *hyper-*
  - *hypo-*
  - *kombinace*
- podle mechanismu vzniku
  - *imunopatologické (protilátkové)*
  - *konzumpční*
  - *hypoprodukční*
  - *hyperprodukční*

# Defekty primární hemostázy - cévní stěny (získané)

## Henoch-Schönleinova purpura

- **vaskulitida – poškození imunokomplexy**
- **alergie – infekční agens, potraviny, léky**
- **postižení:**
  - kůže
  - sliznice GIT
  - kloubů
  - močových cest
- **pozitivní Rumpel-Leedeheho test**
- **léčba vyvolávající příčiny (+kortikoidy)**

## Defekty primární hemostázy - cévní stěny (získané)

### Steroidní purpura:

- změna struktury kolagenu (inhibice mRNA)
- tvorba sufuzí
- obdobou je senilní purpura

### Skorbut:

- porucha tvorby kolagenu
- krvácení
  - perifolikulární
  - z dásní

# Získané poruchy trombocytů

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

# Získané trombocytopenie

- **polékové**
  - záměrné
    - ASA – inhibice COX
    - ticlopidin, clopidogrel – inhibice ADP indukované agregace
    - blokátory 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 autoprotilátkami
- 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



# 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

# 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 Fc destičkového receptoru
- 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 II: diagnostika

- laboratorně (+ klinicky vyloučení jiné příčiny, event. trombóza):
  - pokles trombocytů - o 50%
  - agregace trombocytů indukovaná heparinem
    - nízká senzitivita, vysoká specifita
  - ELISA pro komplex heparin - PF4 protilátky
  - uvolnění  $^{14}\text{C}$ -serotoninu - nejvhodnější
  - cytoflowmetrie - IgG/M asociované s trombo
    - » - vysoká senzitivita, nízká specifita

# Skórovací systém diagnostiky HIT II :4 T s

*\*Lo et al: JTH 2006; 4: 759-765*

	<b>2 body</b>	<b>1 bod</b>	<b>0 bodů</b>
<b>Tr-penia; počet</b>	> 50% nadir >20 x10 <sup>9</sup> /l	30-50% nadir 10-19 x10 <sup>9</sup> /l	< 30% nadir < 10 x10 <sup>9</sup> /l
<b>Timing</b>	5-14D; ≤1D (H do 30D)	5-14D ? plt; >14D; ≤1D (H 30 - 100D)	■ D
<b>Thrombosis</b>	nová; kožní nekróza, akutní sy reakce (UFH)	progrese, recidiva, susp. trombóza, ne- nekrotizující kožní reakce	žádná
<b>Tr-penia; jiný důvod</b>	žádný	možný	pravděpodobný

- vyšetřovat při skóre > 3
- 4-5 střední, 6-8 vysoká pravděpodobnost

## HIT - typ II: léčba

- zkřížená reaktivita mezi UFH a LMWH udávána i ve více než 60%
  - nelze použít LMWH (jiný druh LMWH)
- fondaparinux (oligosacharid s anti-Xa)
- argatroban (inhibitor IIa)
- warfarin při trombóze, až po vzestupu trombocytů

# 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
  - u dětí v důsledku poškození toxinem E. coli s průjmem
  - dysfunkce komplementu (aHUS)
  - 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 / peníí

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



# 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

# Malignity

- porucha cévní stěny (infiltrace nádorem, hyperviskozita a leukostáza)
- trombocytopenie (infiltrace dřeně, léčba, infekce, hypersplenismus, DIC), trombocytopatie
- 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)

# 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
- inhibitor vWF, FVIII

# Urémie

- především porucha primární hemostázy
  - funkce a metabolismu trombo
  - metabolismu endotelu (■ PGI<sub>2</sub>, NO)
  - interakce trombo - cévní stěna
  - retrakce
  - cévní abnormity - angiodysplázie
- porucha plazmatických faktorů
  - ■ FVIII, fbg, AT
  - ■ PC, PS
  - ■ fibrinolytické aktivity

# Nedostatek K vitamínu

- nezbytný pro tvorbu funkčních koagulačních faktorů:
  - II, VII, IX, X
  - PC, PS
- 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

## Vliv gravidity:

↓ PS

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF, FXII, PAI

## Vliv HAK:

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

↓ PS, AT III

## Vliv fyz. i psych. stresu:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF

↑ tPA

↓  AP, Plg

# Vliv zánětu

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

# Vliv sepse

- poškození endotelu
- aktivace monocytů a granulocytů, exprese TF
- přímá aktivace trombocytů
- rozvoj DIC
  - ■ ibrinogen, prokoagulačních faktorů a inhibitorů
  - ■ rombocyty



# Hyperkoagulační získané poruchy

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

# Imunitně podmíněné poruchy hemostázy

- krvácivé, trombotické, asymptomatické
- mnohočetný mechanismus vzniku

## Cílová struktura:

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

# Získané inhibitory koagulačních faktorů

## Nespecifické

- bez vazby na konkrétní koagulační faktor
  - lupus antikoagulans
  - monoklonální protilátky
  - fibrin / fibrinogen degradační produkty
    - nejedná se o imunitní mechanismus

# 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

# 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 (po porodu)
- autoimunní choroby, malignity, gravidita, léky, 40-50% idiopaticky
- alogenní po substituci FVIII u hemofilie A
- 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

# Protilátky proti faktoru V

- auto-/alo-/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
- ■ Č, aPTT, PT, v normě reptil. čas
- léčba: - PCC, ČZP,
  - plazmaferéza kombinovaná s imunosupresí,  
mimotělní immunoabsorpce

# Heparin-like antikoagulans

- $\text{APTT}$ , koriguje se
  - protamin sulfátem
  - toluidinovou modří
  - heparinázou
- u malignit, po léčbě nádorů nadledvin suraminem
  - inhibuje enzymy degradující glykosaminoglykany
  - obdobně u hepatopatií  $\text{APTT}$  degradace,  $\text{APTT}$  uvolnění
- léčba – protamin sulfát

# Protilátky proti vWF

- alo- 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 autoprotištěk 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
- přímé účinky mimo hemostázu

# 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-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 kriteriia:

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

# 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 - pentoxyphyllin)
- **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

# Diseminovaná intravaskulární koagulace DIC

- Získaný syndrom nitrocévní aktivace krevního srážení, které z nejrůznějších příčin ztratilo lokalizační charakter, vede k poškození mikrocirkulace a k orgánové dysfunkci.
- Získaný syndrom komplexní poruchy krevního srážení provázející vždy druhotně jiné základní onemocnění či jiný patologický stav

# Diseminovaná intravaskulární koagulace DIC

- je charakterizován **systemovou aktivací koagulace**, která má za následek generaci a depozita **fibrinu**
- toto vede k tvorbě **mikrovaskulárních trombů** v nejrůznějších orgánech
- mikrotromby způsobují **multiorgánového selhání**



# DIC

- **spotřeba koagul. faktorů** s jejich následným vyčerpáním koagulačních proteinů a trombocytů v důsledku přetrvávající aktivace koagulačního systému vede k těžkým **krváčivým projevům**
- **porucha fibrinolytického systému** podporuje
  - intravaskulární formaci trombů
  - ale při hyperfibrinolyze (fibrinogenolýzy) vede k profuznímu krvácení

# DIC



- je syndrom, často komplikující těžké choroby, které samy o sobě jsou provázeny velkou morbiditou a mortalitou
- je vždy vyvolán současnou přítomností **trombinu** a **plazminu** v systémové cirkulaci
- rozsah krvácení a trombózy závisí na “rovnováze” mezi působením trombinu a plazminu

Trombomodulin a protein C

Trombocyty

FVIII a FV

**TROMBIN**

-  permeabilitu endotelu
-  chemotaxi, adhezi granulocytů

**FXIII**

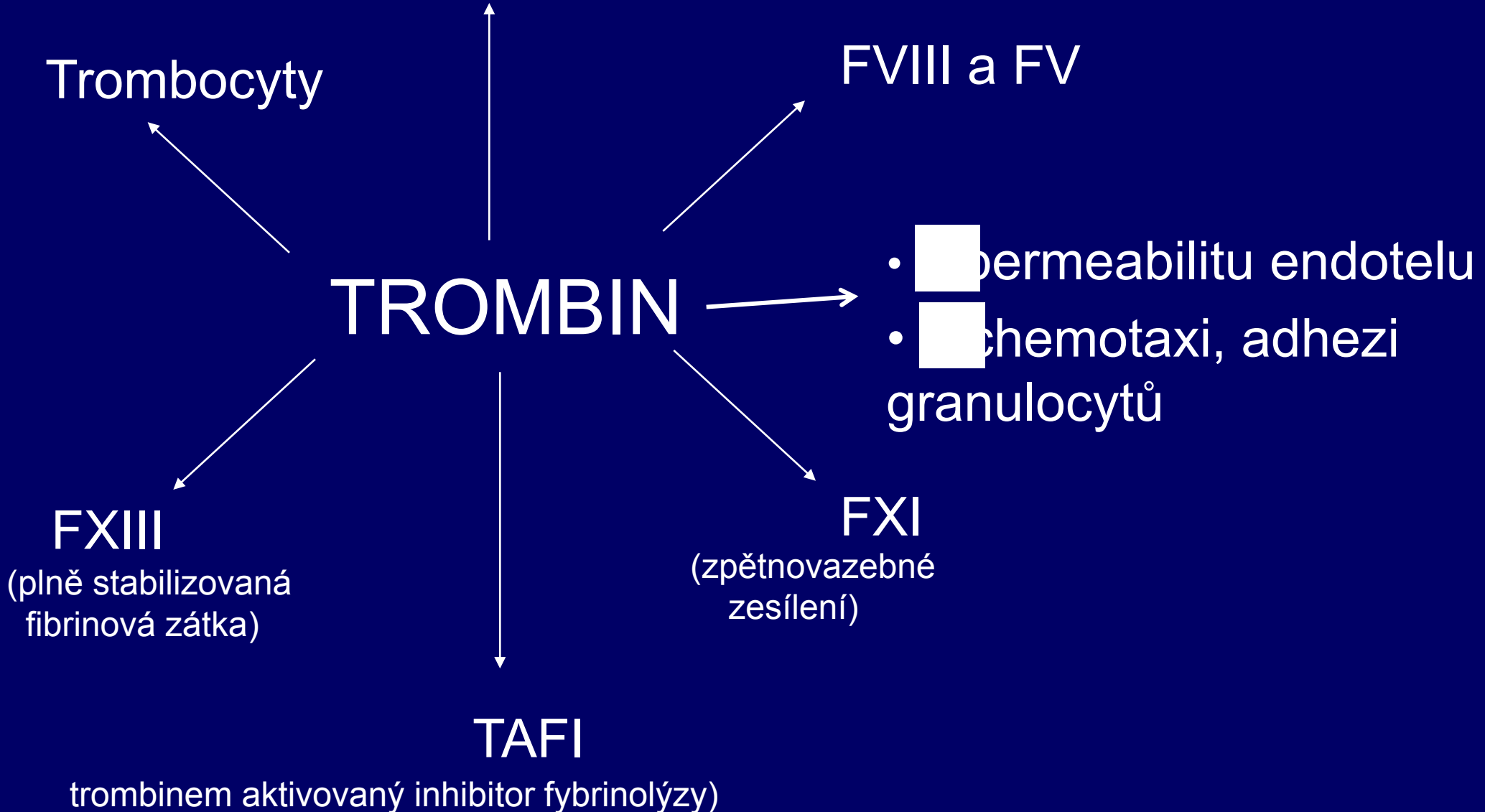
(plně stabilizovaná  
fibrinová zátka)

**FXI**

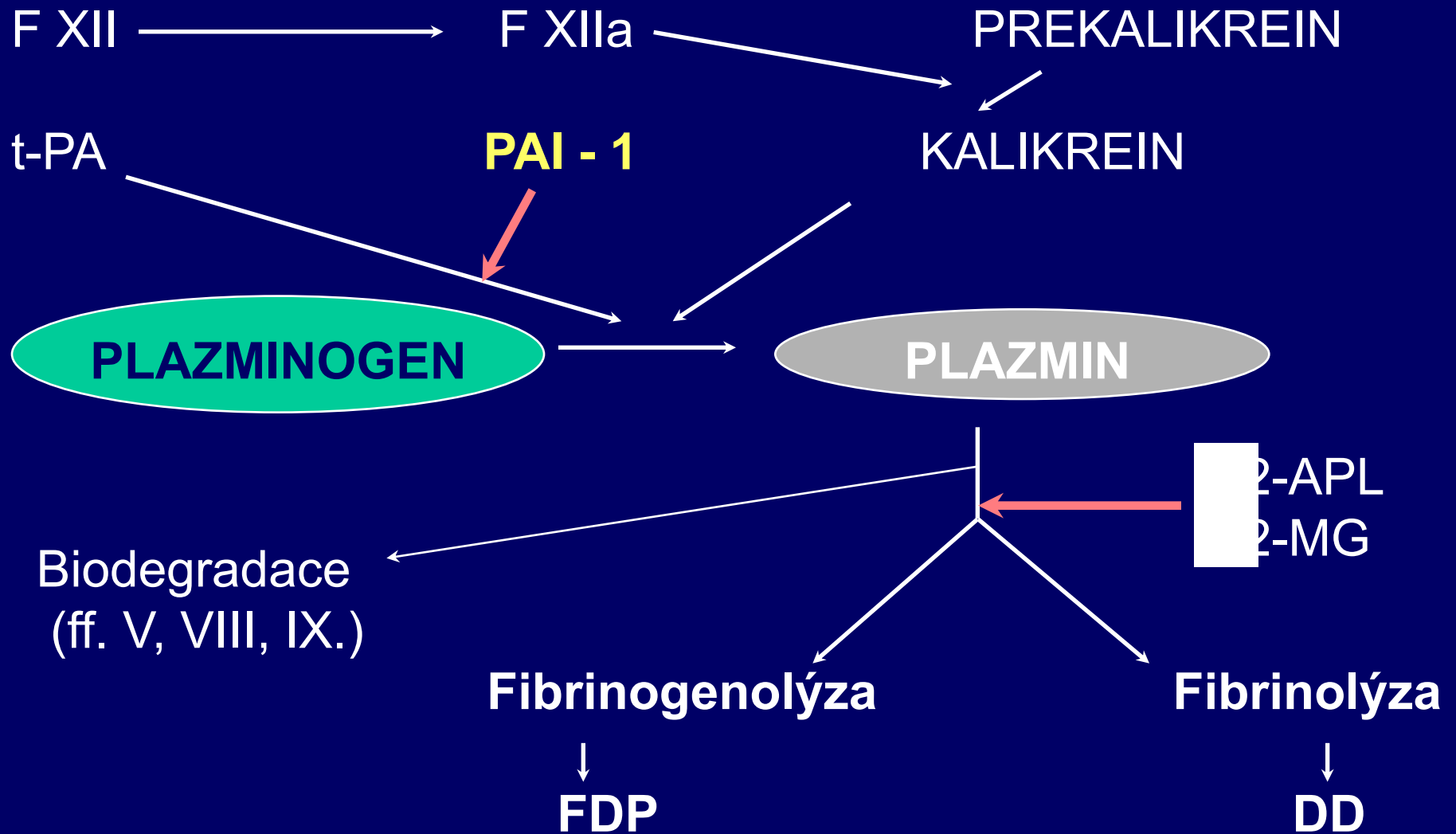
(zpětnovazebné  
zesílení)

**TAFI**

trombinem aktivovaný inhibitor fybrinolýzy)



# DIC a fibrinolytický systém



# DIC a inhibitory

- ATIII výrazně snížen
  - konzumpce
  - štěpení elastázou a dalšími enzymy
  - porušená syntéza
- aktivita proteinu C výrazně snížena
  - snížená exprese trombomodulina na endotelu
- snížená aktivita proteinu S
  - zvýšená koncentrace C4bBP
- TFPI - nebývá změněná koncentrace

# DIC - etiologie

- uvolnění tkáňového faktoru
- kontakt s cizím povrchem
- porucha mikrocirkulace
- přítomnost endotoxinu
- uvolnění fosfolipidů (parc.tromboplastinů)
- porucha monocyto-makrofágového systému
- infuze aktivních koagul.faktorů, lipidů a j.
- trombinu podobné enzymy

# DIC

Potenciální zdroje **tkáňového faktoru**:

- poraněná tkáň
- cirkulující nádorové buňky
- stimulace endotelu a monocytů
- cévní subendotel

# Příčiny DIC

- Porodní komplikace – anomálie placenty, septický abortus aj.
- Infekce (sepsy) – bakteriální, virové, riketsie
- Malignity – adenokarcinomy, APL
- Vaskulární patologie – hemangiomy, aneurysmata, vaskulitidy
- Trauma – popáleniny, poranění mozku
- Jiné



# Klinika DIC

## Akutní (dekompenzovaná)

### „overt“

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

## Chronická (kompenzovaná)

### „non-overt“

- pozvolný průběh
- asymptomatická
  - **převažuje hypokoagulace**
- chronické onemocnění
- terapie většinou není nutná
- zhoršuje další projevy

# DIC - mikrotrombózy v cílových orgánech

## klinické projevy

- kůže
  - hematomy, krvácení z ran
  - nekrózy
- plíce
  - hypoxie, dušnost
- ledviny
  - proteinurie, selhání ledvin
- játra
  - selhání jater
- hypofýza
  - horečka
- nadledvinky
  - hypotenze, iontová dysbalance

# DIC - mortalita

- u akutního typu je velmi vysoká:
  - udávána nad 50%
- přímo závisí na:
  - věku
  - počtu klinických projevů
  - závažnosti laboratorního nálezu
  - povaze základního onemocnění

# DIC a sepse

endotoxiny a podobné látky vedou k:

- uvolnění cytokinů z monocytů, makrofágů, granulocytů a endoteliálních buněk
- uvolnění  $\text{TNF}\alpha$ , PAF, IL 1,6,8:
  - IL 1:
    - poškozuje endotel
  - $\text{TNF}\alpha$ :
    - **exprese TF na monocytech**
  - PAF, IL 1 a  $\text{TNF}$ :
    - a vedou k tvorbě  $\text{TXA}_2$ ,  $\text{PGE}_2$  a  $\text{PGI}_2$

# Patogeneze DIC (Levi M. 1999)

vyvolávající příčina  
(*sepsis, trauma a další*)

CYTOKINY

aktivace koagulace  
cestou TF

deprese inhibičních  
systémů

inhibice  
fibrinolýzy  
- PAI-1

formace fibrinu

přetrvávání fibrinu

fibrinová depozita

ORGÁNOVÉ SELHÁNÍ

# DIC - laboratorní diagnostika

## Screeningové testy:

- fibrinogen (Fbg)
- počet krevních destiček (trombocyty)
- protrombinový čas (PT)
- aktiv.parc. tromboplastinový čas (aPTT)
- (trombinový čas - TT)

# Laboratorní diagnostika

## Specifické testy:

Testy prokoagulační aktivity

- *EGT, F1+2, FPA, FM, TAT, DD*

Testy fibrinolytické aktivity

- *DD, FDP, plazmin, PAP*

Testy konzumpce inhibitorů

- *ATIII, PC,  $\alpha$ -2-antiplazmin, PS, TAT, PAP*

Testy orgánového poškození

- *kreatinin, JT, pH, pAO<sub>2</sub>, LD*

# ISTH: overt DIC diagnostický skórovací systém

- podmínkou je možné vyvolávající onemocnění
- trombocyty ( $10^9/l$ )      ■  $< 100 = 0$       50-100 = 1      ■  $< 50 = 2$
- mark. fibrinu (DD, FDP) neg. = 0      slabě ■ = 2      silně ■ = 3
- prodloužení PT o      ■  $> 3 s = 0$       3-6 s = 1      ■  $> 6 s = 2$
- fibrinogen (g/l)      ■  $> 1 = 0$       ■  $< 1 = 1$
- $\geq 5$  bodů = overt DIC



# ISTH: non-overt DIC diagnostický skórovací systém

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	$>100 \times 10^9 \text{ l}^{-1} = 0$	$<100 \times 10^9 \text{ l}^{-1} = 1$
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PT Prolongation	$<3 \text{ s} = 0$	$>3 \text{ s} = 1$
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrin related-markers	Normal = 0	Raised = 1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Rising = -1	Stable = 0	Falling = 1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Falling = -1	Stable = 0	Rising = 1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Falling = -1	Stable = 0	Rising = 1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 3. Specific criteria

Antithrombin	Normal = -1	Low = 1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Protein C	Normal = -1	Low = 1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----	Normal = -1	Abnormal = 1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Konfirmační testy

- pokles trombocytů a fibrinogenu
- pokles ATIII
- vzestup FDP a DD
- vzestup schistocytů
- zlepšení po heparinu
- pokles plazminogenu
- parakoagulační testy (orgánové selhání)
  - vzestup kreatininu, JT
  - pokles pH, pAO<sub>2</sub>

# Léčba DIC

- **identifikace a léčba základní choroby**
- **substituce:**
  - koagulačních faktorů (ČZP)
    - PT i aPTT  $\geq 1,5$  R
  - trombocytů
    - $\leq 20 \times 10^9/l$  nebo vyšších (50-80) a krvácivých projevech
  - inhibitorů koagulace (ATIII  $\leq 5\%$ , sepse (a)PC)
- **heparin (LMWH) v profylakt. dávce**
  - po zástavě krvácení
- **ostatní (antifibrinolytika při výrazné fibrinolýze)**

# „DIC-like syndrom“

- MAHA
  - TTP
  - HUS
  - HELLP
- HIT/T
- Kavernózní hemangiom
- APS (především v katastrofické formě)

# ŽOK - život ohrožující krvácení

- **Ztráta:**
  - objemu krve za 24 hod
  - ½ objemu krve za 3 hod
  - 150 ml/min
  - lokalizace ohrožující životní funkce – CNS
- ČZP (FFP) 15 ml/kg
- Trombocyty ■ 50 x 10<sup>9</sup>/l, u traumat ■ 100<sup>9</sup>/l
- Fibrinogen ■ 1-1,5 g/l
- rFVIIa 90-120 ■ /kg (á 2-4 hod)
  - Fibrinogen ■ 0,5 g/l
  - Hb ■ 50 g/l
  - normotermie
  - trombocyty ■ 50 x 10<sup>9</sup>/l
  - pH ■ 7,2