

# Poruchy hemostázy

# Hemostáza - opakování

- Mechanismus udržování homeostázy vnitřního prostředí

## Primární hemostáza

- Cévní reakce
- Krevní destičky

## Sekundární hemostáza

- Hemokoagulace

## Fibrinolýza

# Hemostáza - opakování

## Primární hemostáza

### Cévní reakce

vazokonstrikce, myogenní reakce, TxA<sub>2</sub>, serotonin

### Trombocyty

adheze: kontakt s elementy subendotelového pojiva (kolagen, vWf)

změna tvaru: kulovitý tvar, vysílání filopodií

agregace: fibrinogen, TxA<sub>2</sub> - Primární agregace (reverzibilní)

degranulace: ADP, trombospondin - Sekundární agregace (ireverzibilní)

**viskózní metamorfóza** = rozpad a splynutí destiček

Aktivátory destiček: fibrinogen, TxA<sub>2</sub>, adrenalin, vazopresin, PAF

Inhibitory aktivace destiček: intaktní endotel, PGI<sub>2</sub>, EDRF (NO)

# Hemostáza - opakování

## Sekundární hemostáza

### Hemokoagulace

- Kaskáda enzymatických reakcí vedoucí k přeměně tekuté krve v nerozpustný gel

### Koagulační faktory

f. I fibrinogen

f. II protrombin

f. III tkáňový tromboplastin

f. IV  $Ca^{2+}$

f. V proakcelerin

f. VII prokonvertin

f. VIII antihemofilický faktor

f. IX Christmasův

f. X. Stuart-Prowerův

f. XI Plasma Tromboplastin  
Antecedent

f. XII Hagemanův

f. XIII Fibrin stabilizující

f. XIV Protein C

Prekalikrein

HMWK

# Hemostáza - opakování

## Hemokoagulace

### VNITŘNÍ SYSTÉM

XII → XIIa prekalikrein  
HMWK

XI → XIa

IX → IXa

X → Xa

II → trombin

### ZEVNÍ SYSTÉM

III

VII → VIIa

fibrinogen →

XIII → XIIIa

### SPOLEČNÁ CESTA

fibrin

stabilizace

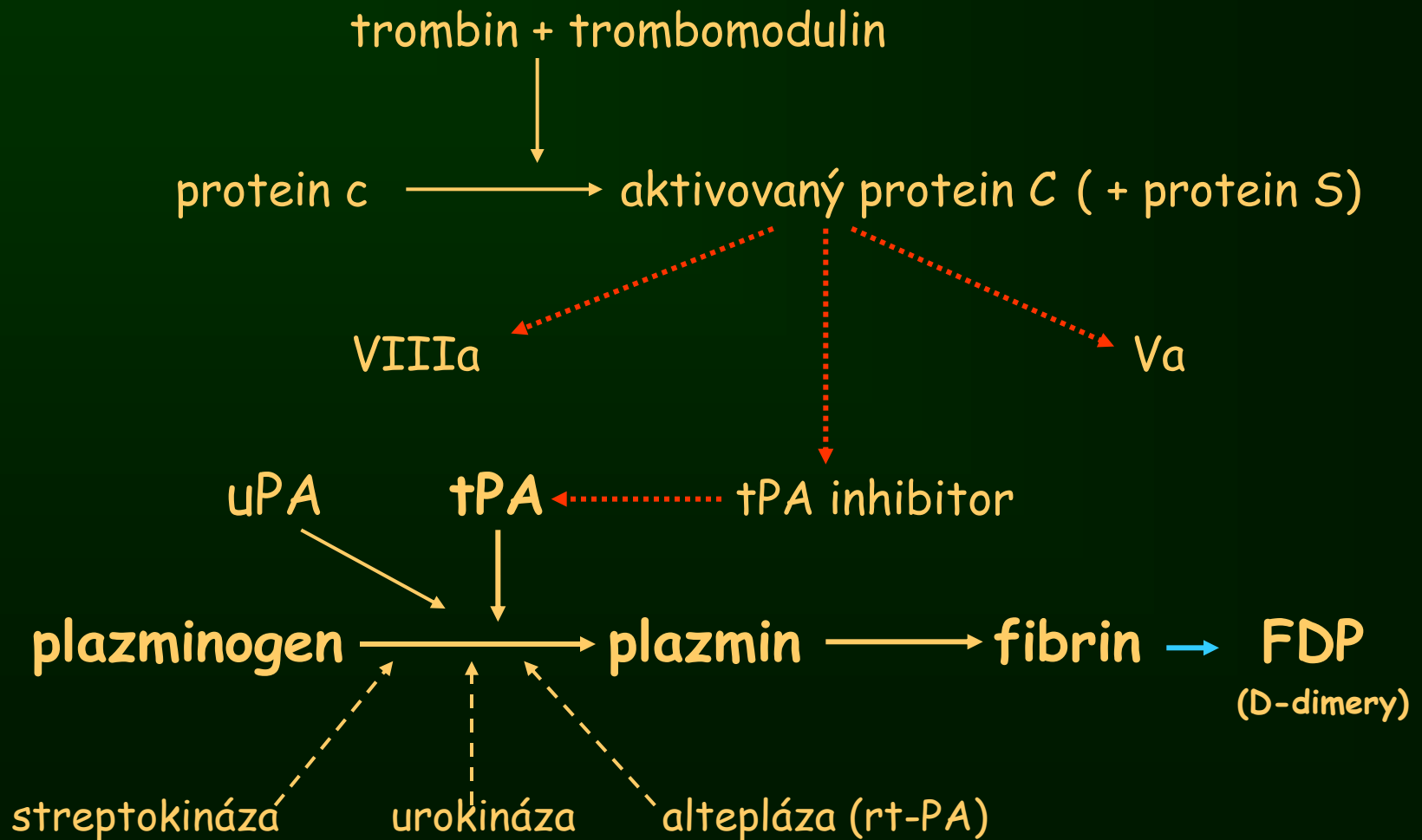
d.f.3  
Ca<sup>2+</sup>  
VIII

d.f.3  
Ca<sup>2+</sup>  
II

d.f.3  
Ca<sup>2+</sup>  
V

# Hemostáza - opakování

## Fibrinolýza



# Poruchy hemostázy

- Poruchy hemostázy primární X sekundární
- Hemoragické diatézy X trombofilní stavy

- **Vyšetřovací metody**

- Anamnéza
- Fyzikální vyšetření
- Laboratorní vyšetření

Základní metody: stanovení počtu trombocytů  
test kapilární krvácivosti  
tromboplastinový čas  
APPT

Koagulační testy: vyšetření primární hemostázy  
vyš. vnitřního systému aktivace koagulace  
vyš. zevního systému aktivace koagulace  
vyšetření fibrinogenézy  
vyšetření fibrinolýzy

# Laboratorní vyšetření

- normální počet Tro:  $150 - 350 \times 10^9/l$
- normální hodnota testu kapilární krvácivosti: 3-8 min
  - funkční test primární hemostázy
  - zvýšené při trombocytopeniích, trombocytopatiích, th. inhibitory destičkových funkcí
- Tromboplastinový čas: 11-14 s
  - informace o zevním koagulačním systému
  - užití při antikoagulační th. dikumariny
  - INR = poměr tromboplastinového času pacienta a normální plazmy
- APTT: 24 - 36 s
  - informace o vnitřním systému koagulace
  - jako kontrolní test při th. heparinem
- Rumpel-Leede - základní test vyšetření odolnosti cévní stěny (viz praktika)
- Fibrinové degradační produkty (FDP) - odraz fibrinolytické aktivity
  - zvýšené při DIC, plicní embolie, th. trombolytiku, nádory prostaty
- D-dimery - vznik při působení plazmiu na fibrinogen
  - zvýšené při DIC, plicní embolii



# Hemoragické diatézy

- Poruchy primární hemostázy
  - Krvácivé stavy z cévních příčin (purpury)
  - Krvácivé stavy z destičkových příčin
    - Trombocytopénie
    - Trombocytopatie
- Poruchy sekundární hemostázy
  - Koagulopatie

# Vrozené purpury

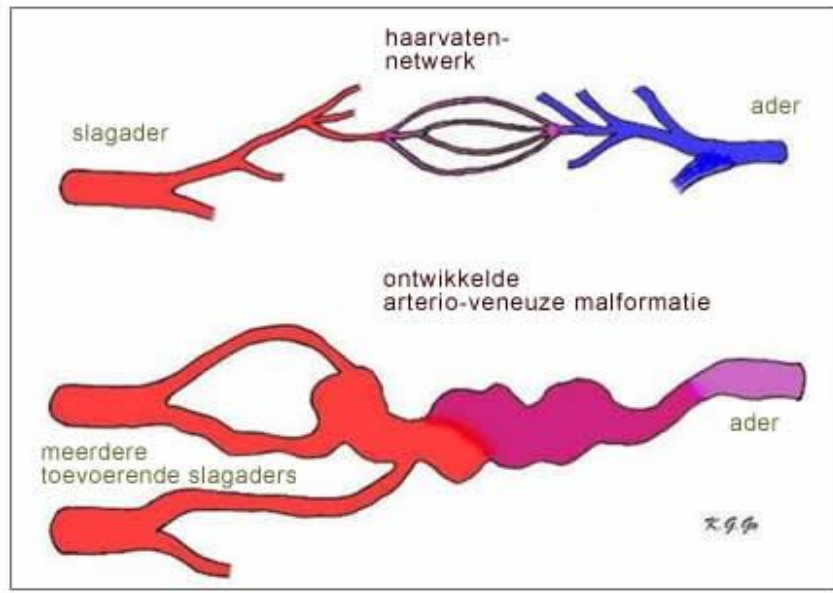
## Hereditární hemoragická teleangiektázie (m. Rendu-Osler-Weber)

- AD dědičnost
- teleangiektázie (TE) - dysplázie pojiva stěn cév
- KO: TE (0,5-3 mm) na rtech, bukální sliznici, krvácení do GIT, hematurie, plicní A-V spojky → P-L zkrat, hypoxémie, sekundární polyglobulie, paličkovité prsty
- TH: kauzální chybí, hypochromní anémie - p.o. železo, plicní zkraty - embolizace

# Vrozené purpury

## Hereditární hemoragická teleangiectázie (m. Rendu-Osler-Weber)

schéma arteriovenózní malformace



teleangiectázie na retní sliznici



Fig. 2. Telangiectasia en mucosa labial.

# Vrozené purpury

## Ehlersův-Danlosův syndrom (EDS)

-heterogenní skupina poruch pojivové tkáně (kolagen)

- incidence 1:5-10000

- klasifikace (od r. 1997 pouze 6 typů dle hlavních příznaků)

- **klasický typ** (dříve EDS typ I a II)

hyperextenzibilní kůže, atrofické jizvy, hiátová hernie...

- **hypermobilní typ** (EDS typ III)

AD dědičnost, tenká kůže, hypermobilita kloubů, prolaps mitralis

- **vaskulární typ** (EDS typ IV)

nejtěžší forma, aneurysmata, ruptury tepen, stěn orgánů

- **kyfoskoliosis** (EDS typ VI) - 60 případů

progresivní skoliosa, svalová hypotonie, fragilní skléry.

- **artrochalasis** (EDS typ 7a, 7b) - 30 případů

těžká hypermobilita kloubů, brzká osteoartróza, fraktury

- **dermatosparaxis** (EDS typ 7C) - 10 případů

extrémně fragilní pokožka se ztrátou elasticity

# Vrozené purpury

## Ehlersův-Danlosův syndrom (EDS)

purpura při EDS



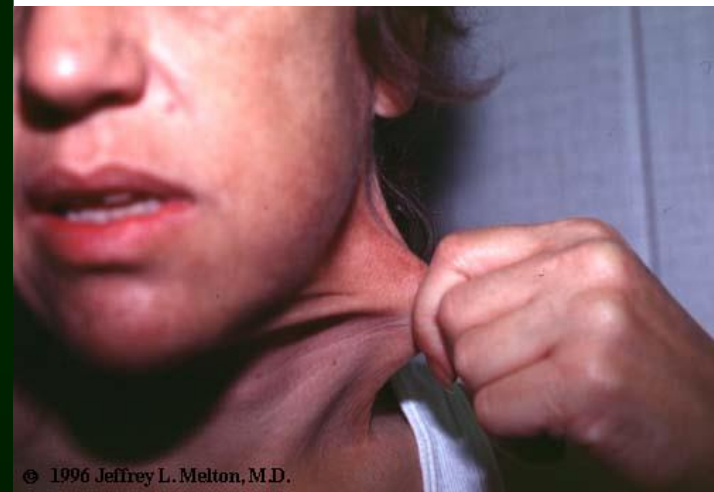
<http://www.macmed.ttuhscc.edu/Morgan/bl/eedingdisorders/index.htm>

hyperextenzibilita kloubů



<http://www.dermis.net/dermisroot/en/39870/image.htm>

hyperextenzibilita pokožky



<http://www.meddean.luc.edu/lumen/MEdEd/MEDICINE/dermatology/melton/eds2.htm>

# Vrozené purpury

## Marfanův Syndrom

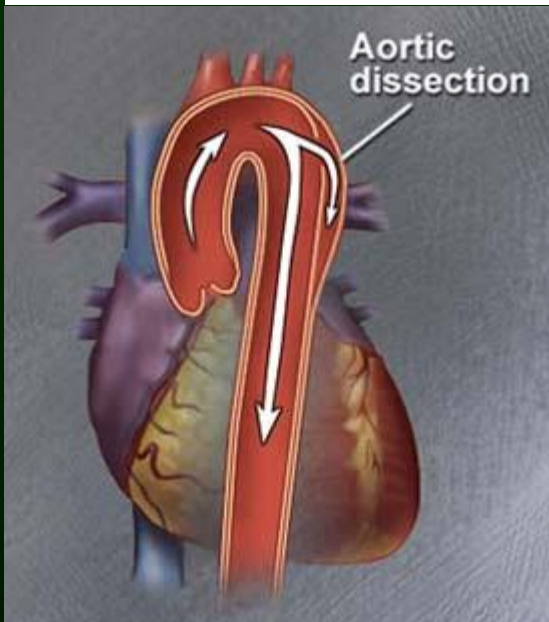
- AD dědičnost s inkompletní penetrancí, incidence 3:10 000
- mutace genu FBN1 na 15. Chr - defekt fibrilinu-1 důležitého pro tvorbu elastických vláken pojivivé tkáně
- KO:
  - dlouhé končetiny /délka rozpažení delší než tělesná výška), arachnodaktýlie, deformity hrudníku, volné kloubní vazy
  - subluxace až luxace čočky
  - myxoidní degenerace Mi chlopně s mitrální regurgitací
  - dilatace kořene Ao s chronickou Ao regurgitací
  - disekující aneurysma aorty
- TH: kauzální neexistuje, ?? TGF- $\beta$  antagonisté (losartan)??



# Vrozené purpury

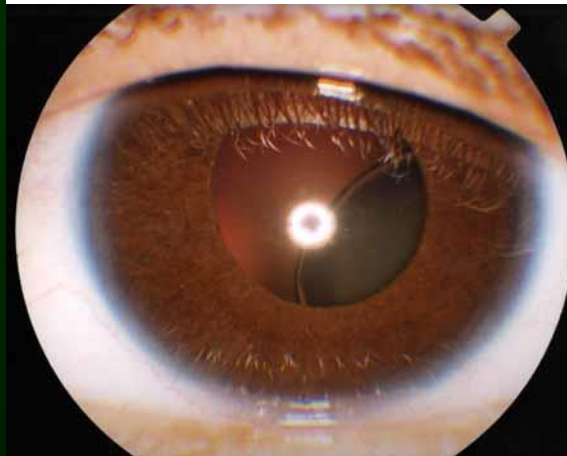
## Marfanův Syndrom

disekující aneurysma



<http://www.mayoclinic.org/aortic-aneurysm/dissectingtreatment.html>

subluxace čočky



<http://www.medstudents.com.br/original/revisao/marfan/marfan.htm>

arachnodaktylie



<http://www.mrcophth.com/hands/commonhands.html>

# Získané purpury

## Henochova - Schönleinova purpura

(anafylaktoidní purpura, peliosis rheumatica)

- imunokomplexové onemocnění se zvýšenou permeabilitou kapilár s orgánovými projevy
- výskyt zejména v dětství a dospívání
- antigenní podněty vyvolávající vaskulitidu nejčastěji infekční ( $\beta$ -hemolyt. streptokok)
- KO: tetráda příznaků:
  - petechie na končetinách, zejm. ne extenzorové straně
  - kolikovitě blesti břicha, průjmy, krvácení do GIT
  - bolesti a otoky kloubů
  - močový syndrom: hematurie, proteinurie, válce
- LAB: pro dg důležitý nález močového SY, často zvýšený titr ASLO protilátek
- TH: kauzální - odstranění vyvolávající infekce (ATB)



# Získané purpury

## Kožní a slizniční krvácení při vaskulitidě při infekčních onemocněních

- Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes, Bordetella pertussis
- Enteroviry, echoviry, rubeola, varicela
- Petechie po vakcinaci Di-Te-Pe

## Metabolické purpury

### Skorbut

- deficit vit. C - kofaktor hydroxylace prolinu a lyzinu v kolagenu
- KO: kožní, slizniční, subperiostální krvácení, zástava růstu vlasů

# Získané purpury

## Metabolické purpury

### Skorbut

- výskyt u starých, zanedbávaných, alkoholiků
- LAB: pozitivní Rumpel-Leede
- TH: substituce vitamínem C
- denní dávka vit. C 50-100 mg

### Steroidní purpura

- glukokortikoidy inhibují tvorbu mRNA pro syntézu klagenu
- Cushingův SY, dlouhodobá TH glukokortikoidy

### Purpura simplex a purpura senilis

- klinicky nezávažné, především na končetinách starců nebo po oslunění
- pozitivní Rumpel-Leede

# Získané purpury

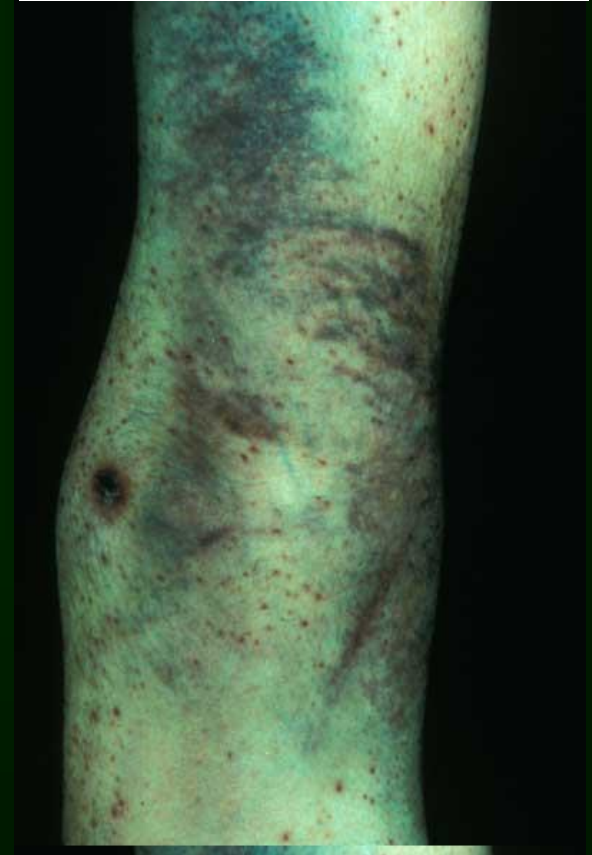
Henoch-Schönleinova  
purpura



senilní purpura



petechie (scorbut)



# Krvácivé stavy z destičkových příčin

## Dělení

- trombocytopénie
- trombocytopatie
- kombinace (trombocytopenická trombocytopatie)

KO: spontánní mnohočetné krvácení do kůže - petechie, sugilace, krvácení do sliznic, epistaxe, krvácení z dásní, meno- a metroragie..

Nejzávažnější je krvácení do sítnic či CNS.

# Krvácivé stavy z destičkových příčin

## Trombocytopenie - vrozené, získané

- nepoměr mezi tvorbou a zánikem Tro
- spontánní krvácení až při poklesu Tro pod  $30-50 \times 10^9/l$ , závažné pro poklesu pod  $20 \times 10^9/l$

Příčiny:

### Snížená tvorba Tro (amegakaryocytární trombocytopenie)

- aplastická anémie
- myelodysplastický syndrom
- myelofibróza, myelofitíza
- TAR syndrom (trombocytopenie + aplázie radia)

### Zvýšený zánik Tro (počet megakaryocytů normální nebo zvýšen)

- autoprotilátky proti Tro
- DIC
- trombotická trombocytopenická purpura
- umělé srdeční chlopně

### Zvýšená sekvestrace Tro (redistribuce mimo cirkulující krev)

# Krvácivé stavy z destičkových příčin

Trombocytopenie ze zvýšeného zániku

Idiopatická trombocytopenická purpura

(morbus maculosus Werlhofi, ITP)

- etiologie neznámá, zřejmě autoimunitní
- děti matek s ITP často ITP (transplacentární přenos „ITP faktoru“ ?)
- často předchází akutní virová infekce
- akutní a chronická forma
- slezina: tvorba protilátek  
zvýšené vychytávání a destrukce alterovaných destiček

TH: glukokortikoidy, není-li účinná -> splenektomie

# Krvácivé stavy z destičkových příčin

## Trombocytopenie ze zvýšeného zániku

### Alergická trombocytopenická purpura

- do IK vstupují léky (př. sulfonamidy), méně často složky potravy -> destrukce Tro
- rychlý nástup poklesu Tro a krvácivých projevů, po odstranění provokujícího činitele rychlý ústup (pomalý u přípravků Au)

### Potransfuzní trombocytopenie

- imunokomplexový mechanismus
- po krevních přípravcích s obsahem Tro inkompatibilních v destičkových antigenech

### Neonatální aloimunitní trombocytopenie

- působením protilátek proti destičkovým antigenům PlA plodu tvořených matkou v tomto systému negativní
- obdoba neonatální erytroblastové hemolytické anémie



# Krvácivé stavy z destičkových příčin

Trombocytopenie ze zvýšeného zániku

Konzumpční trombocytopenie

Trombotická trombocytopenická purpura  
(syndrom Moschcowitzové)

- horečky, anémie, neurologická symptomatologie, postižení ledvin
- patogenéza neznámá,
- agregace Tro v plazmě (defektní vWf?)

LAB: trombocytopenie,  
mikroangiopatická hemolytická  
anémie se schistocyty. Na rozdíl  
od DIC není aktivována koagulační kaskáda

TH: čerstvá zmražená plazma, glukokortikoidy





# Krvácivé stavy z destičkových příčin

## Trombocytopenie ze zvýšeného zániku

### Konzumpční trombocytopenie

### Hemolyticko-uremický syndrom

- onemocnění dětského věku
- hemolytická anémie, trombocytopenie, akutní ledvinné selhání
- předchází bakteriální nebo virový infek
- patogenéza: poškození endotelu kapilár střeva, glomeruly, játra, CNS) -> agregace Tro -> trombocytopenie, mechanická destrukce Ery -> hemolýza; někdy pod obrazem DIC
- formy: klasická  
          atypická
- TH: pouze symptomatická
- mortalita 5-10 %

# Krvácivé stavy z destičkových příčin

## Trombocytopenie ze zvýšených ztrát

- při užití extrakorporálního oběhu, destičky se zadržují na površích přístroje a ztrácejí se pro nemocného

## Trombocytopenie ze zvýšené sekvestrace

- zvýšení zadržovaného poolu celkové Tro-masy mimo cirkulaci

### Hypersplenizmus

- při splenomegáliích různé etiologie
- významné u splenomegalie při portální hypertenzi
  - množství zadržovaných Tro stoupá z 20-30 % na 70-90 %
- pokles Tro většinou mírného - středního stupně, krvácivé projevy mírné nebo chybí, TH většinou netřeba

# Krvácivé stavy z destičkových příčin

## Vrozené trombocytopatie

- defektní funkce Tro
- krvácení i při normálním počtu Tro

## Poruchy adheze a agregace Tro

### Bernardův-Soulierův syndrom

- AR dědičnost
- defekt povrchové membrány (gp Ib-IX)
- LAB: snížený počet abnormně velkých Tro

### Glanzmannova trombastenie

- AR dědičnost
- defekt povrchové membrány (gp IIb-IIIa)
- zcela chybí schopnost agregace
- LAB: defekt agregace, defekt retrakce koagula

# Krvácivé stavy z destičkových příčin

## Vrozené trombocytopatie

### Poruchy adheze a agregace Tro

#### Von Willebrandova choroba

- porucha adheze Tro je sekundární v důsledku defektu vWf

### Poruchy skladovací a sekreční fce. Tro

#### Heřmanského-Pudlákův syndrom

- okulokutánní albinismus, abnormní pigment v RES

#### Trombocytopatie s defektem skladovacích granul

- snížení nebo absence denzních granul

#### Trombocytopatie s defektem ireverzibilní agregace

- při LAB přidání ADP pouze reverzibilní agregace
- patogeneticky velmi heterogenní skupina

# Krvácivé stavy z destičkových příčin

## Získané trombocytopenie

- „Aspirínový“ typ
  - defekt ireverzibilní agregace Tro
  - defekt v metabolismu kyseliny arachidonové
- Myeloproliferativní onemocnění, myelodysplastický syndrom
  - defektní megakaryocytopoéza
- Chronická ledvinná onemocnění s uremií
- Jaterní choroby

# Vrozené koagulopatie

- Příčinou krvácivého stavu je snížená koncentrace nebo aktivita plazmatických koagulačních faktorů.
- KO: spontánní krvácení do tkání, kůže, tvorba hematomů či sufuzí

## Hemofilie A

- deficit plazmatického faktoru VIII
- recesivní dědičnost vázaná na X chromozom -> jen muži
- ženy přenašečky
- nejčastější vrozená hemoragická diatéza (1:15 - 20 000)

Formy: těžký stupeň - koncentrace f VIII < 1 %

střední stupeň - koncentrace f VIII 1-10 %

lehký stupeň - koncentrace f VIII > 10 %

# Vrozené koagulopatie

## Hemofilie A

### - KO: těžký stupeň

- spontánní krvácení
- opakované krvácení do kloubů → hemofilická artropatie
- krvácení do CNS - intraparenchymové, subdurální
- krvácení do GIT, UGT

### střední stupeň

- spontánní krvácení vzácné, CAVE úrazy, operace

### lehký stupeň

- krvácení jen při větších úrazech, operacích
  - často diagnostikována až v dospělosti
- TH: koncentráty f. VIII (nutno opakovaně, poločas 8-12 h), lze i čerstvou či čerstvou zmraženou plazmu)

# Vrozené koagulopatie

## Hemofilie B

- deficit plazmatického faktoru IX
- 3-5 x nižší výskyt než hemofilie A
- recesivní dědičnost vázaná na X chromozom  
-> jen muži
- ženy přenašečky
- KO: jako u hemofilie A, příznaky mírnější
- TH: koncentrát faktoru IX



# Vrozené koagulopatie

## Hemofilie C = deficit faktoru XI

- deficit plazmatického faktoru XI
- autozomálně intermediární dědičnost
- postiženy i ženy
- KO: mírné krvácivé projevy
- výskyt geograficky a rasově omezen (aškenázští Židé), u nás extrémně vzácné

# Vrozené koagulopatie

## von Willebrandova choroba

- kvalitativní či kvantitativní defekt vWf v plazmě nebo Tro
- Klasifikace:
  - Typ 1 - parciální kvantitativní defekt vWf, AD dědičnost
    - 70-80 % všech případů
  - Typ 2 - kvalitativní defekt vWf, AD dědičnost
  - Typ 3 - těžký kvantitativní defekt, AR dědičnost
- KO: projevy poruchy primární i sekundární hemostázy
  - epistaxe, krvácení do GIT, UGT, po úrazech, operacích
- LAB: prodloužená doba krvácení, nižší f VIII
- TH: DDAVP, koncentráty fVIII/vWf, antifibrinolytika
- i získaná forma daná vznikem protilátek proti vWf

# Vrozené koagulopatie

## Deficit f. XIII

- AR dědičnost
- nedostatečně pevné koagulum -> opožděné krvácení po 24-48 h
- TH: substituce malého množství plasmy

## Deficit f. V (parahemofilie)

- AR dědičnosti
- prodloužený tromboplastinový test a APTT
- TH: čerstvě zmražená plasma

## Defekty f. XII, HMWK, kalikreinu

- pouze laboratorní známky (prodloužení APPT)

## Defekty f. II, VII, X

- AR dědičnost, vzácný výskyt v KO větší krvácení

# Vrozené koagulopatie

## Afibrinogenémie

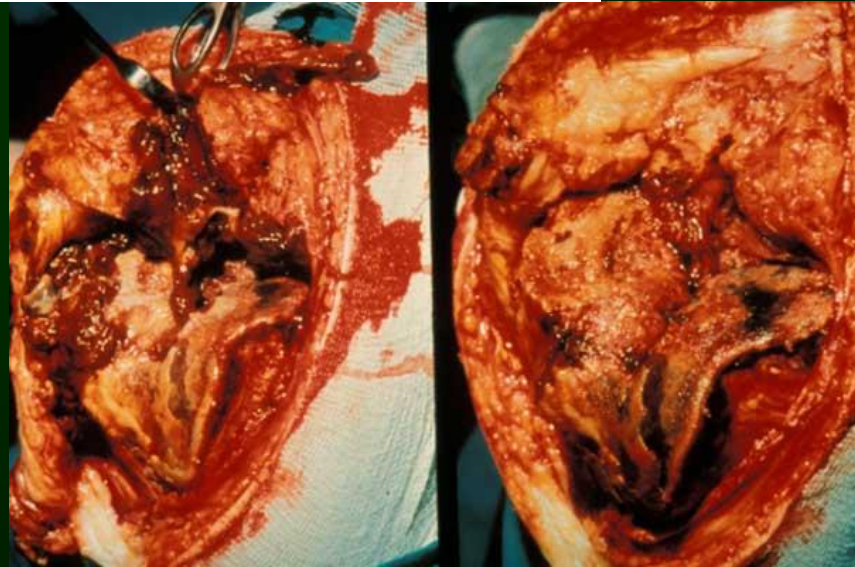
- AR dědičnost
- KO: závažné krvácivé projevy
- LAB: nedochází ke srážení v žádném koagulačním testu
- TH: substituce fibrinogenu

## Dysfibrinogenémie

- skupina podmíněna různými mutacemi genů pro fibrinové řetězce
- AR dědičnost

# Vrozené koagulopatie

hemartros při hemofilii A



<http://www.macmed.ttuhsu.edu/Morgan/bleedingdisorders/index.htm>

# Získané koagulopatie

## Nedostatek vitamínu K

- porucha gama-karboxylace glutámatových zbytků f. II, VII, IX, X, XIV -> neschopnost vázat  $Ca^{2+}$
- příčina: destrukce či poškození jaterních bb.
  - porucha transportu vit. K při obstrukčním ikteru
  - porucha resorbce vit. K ve střevě
- LAB: prodloužený tromboplastinový čas
- TH: substituce vit. K
  - substituce koagulačních faktorů (čerstvě zmražená plasma)

# Získané koagulopatie

## Cirkulující antikoagulans

- cirkulující IgG inhibující účinek různých koagulačních faktorů
- výskyt: difúzní choroby pojiva, plasmocytom, lymfoproliferační onemocnění
- KO: krvácivé projevy různé intenzity
- LAB: inhibice f. VIII - prodloužen APTT  
inhibice ff. protrombinového komplexu - Quick
- TH: plazmaferéza, imunosupresiva

# Získané koagulopatie

## Jaterní selhání

- porucha syntézy plazmatických koagulačních ff.
- porucha utilizace vit. K -> porucha gama-karboxylace glutámatových zbytků f. II, VII, IX, X, XIV -> neschopnost vázat  $Ca^{2+}$
- porucha inaktivace plazminu -> aktivace fibrinolýzy
- > **porucha hemokoagulace a tendence ke krvácení**
  
- porucha inaktivace aktivovaných koagulačních i antikoagulačních faktorů
- -> **riziko DIC nebo systémové fibrinolýzy**



# Získané koagulopatie

## Jaterní selhání

subkonjunktivální hemoragie při jaterním selhání



<http://www.macmed.ttuhsct.edu/Morgan/bleedingdisorders/index.htm>

# Získané koagulopatie

## Diseminovaná intravaskulární koagulace

Patologické děje

- aktivace hemostázy se vznikem mikrotrombů
- konzumpce koagulačních faktorů
- aktivace fibrinolýzy s tendencí ke krvácení

Příčiny aktivace koagulace (aktivace f. VII tkáňovým f.)

- nádorové bb., bb. dostávající se do oběhu při porodu, poraněních, operaci
- patologické krevní bb. exprimující tkáňový faktor
- aktivované endotelie a monocyty exprimující tk. faktor
- hemolýza Ery (uvolnění cytolazmatického tkáňového f.)

**Kombinace defektu koagulace s defektem primární hemostázy**

# Získané koagulopatie

## Diseminovaná intravaskulární koagulace

### Klinický obraz

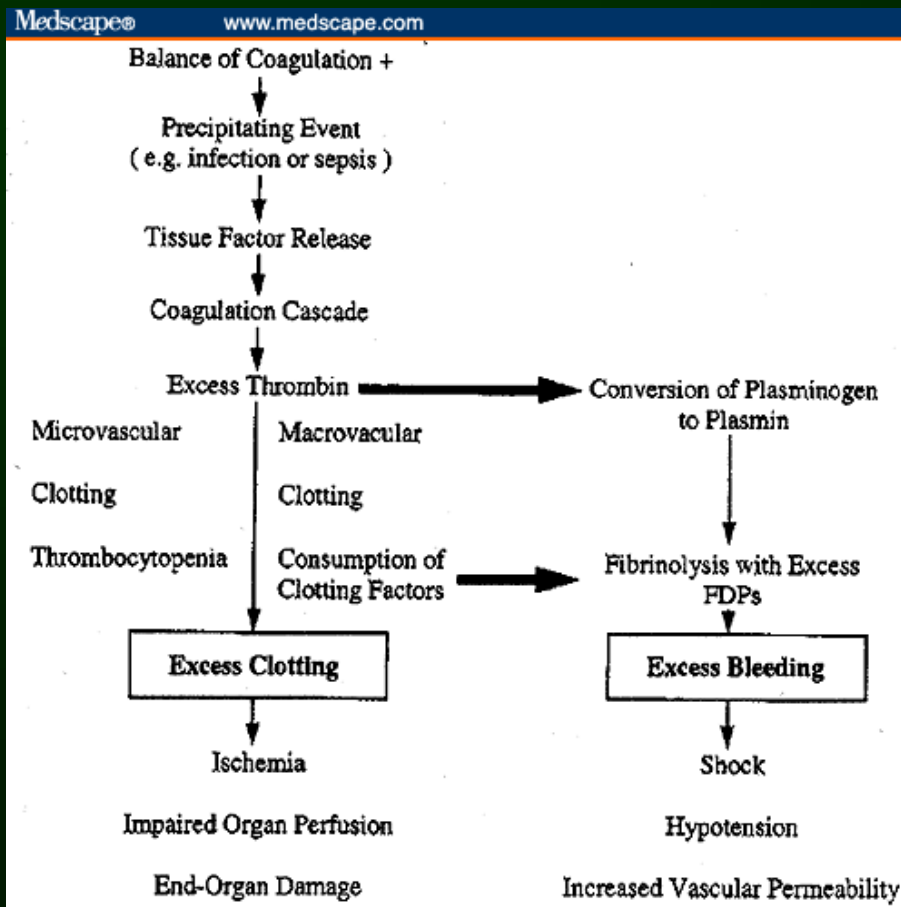
- krvácivý stav z poklesu koagul. ff. aktivace fibrinolýzy
- orgánové postižení při poruše mikrocirkulace (nekrózy hypofýzy, nadledvin, mikroembolizace plicního řečiště)
- trombotická blokáda a krvácivý stav -> riziko rozvoje nezvratného šoku (DIC=limitující faktor pro prognózu šoku)

TH: 1. zástava konzumpce koagulačních ff a Tro ( heparin)

2. substituce chybějícího hemostatického potenciálu (Ery masa, Tro, fibrinogen, koncentráty faktorů)

# Získané koagulopatie

## Diseminovaná intravaskulární koagulace



DIC gangréna u pacienta s meningokokovou sepsí



<http://inet.uni2.dk/~iirrh/IIR/08vasc/sepDIC.htm>

# Trombofilní stavy

- vrozené nebo získané poruchy hemostázy asociované se zvýšeným rizikem trombózy
- nejvýznamnější klinická manifestace: žilní tromboembolismus
- Příčiny:
  - klasická Virchowova-Rokitanského trias
    - hyperkoagulace
    - poškození cévní stěny
    - zpomalení krevního proudu
  - porucha fibrinolýzy
  - změněné reologické vlastnosti krve
  - endotelová dysfunce

# Vrozené trombofilní stavy

- KO: žilní trombózy v neobvyklých lokalizacích, nitrolebních žilách, vv. hepaticae, v. portae. Především před 45. rokem, časté recidivy
- AD dědičnost, homozygotní formy neslučitelné s životem

Nedostatek antitrombinu III

Nedostatek proteinu C a S

Hyperhomocysteinémie

APC rezistence (Leidenská mutace)

Dysfibrinogenémie

- DG: vyš. koncentrace ATIII, PC, PS, plazminogenu, PA, PAI
- TH: PREVENCE: lehké formy- antikoagulancia, heparin v rizikových situacích (operace, těhotenství, porod)  
těžké formy – celoživotní aplikace heparinu, kumarinových přípravků

Léčba trombotických příhod: heparin, substituce chybějících činitelů – čerstvá zmražená plazma, koncentráty

# Získané trombofilní stavy

- pokročilá jaterní selhání (defekt syntézy koagulačních ff.)
- nefrotický syndrom (zvýšené ztráty koagulačních ff.)
- malignity
- myeloproliferativní onemocnění
- pooperační období
- těhotenství, poporodní období
- antifosfolipidové protilátky
  - při systémových chorobách pojiva
  - recidivující spontánní potraty
- zpomalení toku krve
  - srdeční selhání
  - hyperviskózní syndrom
  - imobilizace
- poškození endotelu
  - ateroskleróza
  - záněty

KONEC