

Diferenciální diagnostika kožních krvácivých projevů

Eva Březinová

I. dermatovenerologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Lékařská fakulta, Masarykova univerzita v Brně

Článek přehledně zpracovává problematiku kožních krvácivých projevů. Kožní krvácení vzniká na podkladě poruch krevních destiček nebo cév, vlivem koagulopatií či jiných příčin. Podrobně je uvedena zejména diferenciální diagnostika purpury. Kožní krvácivé projevy mohou pomoci při počáteční diagnostice hematologické či jiné systémové nemoci. Diferenciální diagnostika kožních krvácivých stavů je velmi široká, nicméně na základě počtu lézí, jejich distribuce a morfologie je možno diagnostický postup zpřesnit a doplnit příslušná laboratorní a jiná vyšetření potřebná ke stanovení konečné diagnózy.

Klíčová slova: krvácení, kůže, purpura, retiformní.

Differential diagnosis of skin bleeding conditions

The article clearly deals with the issue of skin bleeding conditions. Skin bleeding occurs on the basis of disorders of blood platelets or blood vessels, due to coagulopathies or other causes. In particular, the differential diagnosis of purpura is given in detail. Cutaneous bleeding manifestations can help in the initial diagnosis of a hematological or other systemic disease. The differential diagnosis of skin bleeding conditions is very broad, however, based on the number of lesions, their distribution and morphology, it is possible to refine the diagnostic procedure and supplement the relevant laboratory and other examinations needed to establish the final diagnosis.

Key words: bleeding, skin, purpura, retiform.

Úvod

Kožní krvácivé projevy zahrnují velmi širokou škálu stavů. Mohou vznikat jako běžný následek např. mechanického traumatu, v některých případech však mohou signalizovat závažnou systémovou nemoc. Kožní krvácivé projevy vznikají na podkladě poruch trombocytů nebo cév, koagulopatií či z jiných příčin (Tab. 1). Tyto projevy mohou pomoci při diagnostice hematologické či jiné systémové nemoci, anebo mohou komplikovat její léčbu. Diferenciální diagnostika kožních krvácivých stavů je velmi široká, nicméně na základě počtu lézí, jejich distribuce a morfologie je možno diagnostický postup zpřesnit a doplnit příslušná laboratorní a jiná vyšetření potřebná ke stanovení konečné diagnózy.

Hemostáza

Hemostáza znamená proces zastavení krvácení. Má dvě fáze, primární a sekundární. Primární hemostáza zahrnuje vazokonstrikci a tvorbu

trombocytární zátky v místě poranění. To je obvykle dostatečné pro obnovu mikrocirkulace v místě poškození. Závažnější poranění ve větších kožních cévách vyžadují sekundární hemostázu, která vede k posílení trombocytární zátky. Primární hemostáza je charakterizována vazokonstrikcí, adhezí destiček, jejich aktivací a následnou tvorbou zátky v místě poškození cévy. Vazokonstrikce vede ke zpomalení krevního proudu, takže krevní destičky mohou přilnout k poškozenému místu a snížit ztrátu krve. Sekundární hemostáza se aktivuje, pokud primární hemostáza není dostatečná a pokud jsou poškozeny větší cévy. Tato fáze udržuje vazokonstrikci pomocí sekrece prostaglandinů, tromboxanu a serotoninu. Rovněž tuhne trombocytární zátka vytvořená během primární hemostázy. Kvůli bohaté kožní mikrocirkulaci a velmi dynamickým změnám cévního zásobení (např. změny při termoregulaci, dramatický pokles u šokových stavů), stejně jako při změnách hydrostatického tlaku vzhledem k anatomickému umístění a poloze

Tab. 1. Příčiny kožního krvácení (2)

1. Poruchy krevních destiček (trombocytopenická purpura) <ul style="list-style-type: none"> ■ primární trombocytopenická purpura ■ sekundární trombocytopenická purpura ■ posttransfuzní purpura
2. Cévní poruchy (netrombocytopenická purpura) mikrovaskulární poranění, např. u senilní purpury, kdy dochází ke snadnému praskání cév <ul style="list-style-type: none"> ■ hypertenzní stavy ■ poruchy cévní stěny ■ vaskulitidy (např. Henochova-Schönleinova purpura)
3. Poruchy koagulace <ul style="list-style-type: none"> ■ diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) ■ skorbit (nedostatek vitamínu C) ■ úbytek syntézy kolagenu kvůli nedostatku hydroxylaci prokolagenu vede k oslabení kapilárních stěn
4. Meningokokemie
5. Abúzus kokainu při současném užití levamisolu může způsobit purpuru v oblasti uší, obličeje, trupu nebo končetin, někdy dokonce vyžadující zákrok rekonstrukční chirurgie.
6. Poškození cév, včetně projevů purpury, je příznakem akutní radiační otravy při dávce vyšší než 2Gy záření. Jedná se o obecný následek ozáření, typicky je vidět u obětí jaderné katastrofy.
7. Psychogenní purpura
8. Patechální typ purpury je charakteristický pro rickettsiové infekce

těla se na kůži poruchy hemostázy a různé koagulopatie objevují velmi časně. Za fyziologického stavu probíhá rovnováha mezi lokalizovanou hemostázou, tvorbou trombocytární zátky a rozpouštěním sraženiny při reparaci poranění. Trombocyty a koagulační kaskáda se podílejí na tvorbě sraženiny, antitrombin III a systém trombotulinu/proteinu C/proteinu S se uplatňují v inhibici tvorby sraženiny a systém plazminogen/plazmin v lýze sraženiny (1).

Purpura

Purpura je klinický pojem a znamená krvácení do kůže.

V diferenciální diagnostice purpury je nutné si položit pět základních otázek:

- Je to purpura?
- Je primární?
- Je hmatná (palpovatelná)?
- Jaká je její konfigurace?
- Jaká je její lokalizace?

Purpurická léze musí mít barvu, která je kompatibilní s krvácením – různé odstíny červené, modré nebo fialové, někdy žluté hnědé, dozelena nebo černé, a přinejmenším některá z těchto barev musí přetrvávat i při kompresi kůže (vitropresi). Jsou-li cévy stlačitelné a barva je způsobena pohyblivými erytrocyty, pak by při kompresi mělo dojít k úplnému zblednutí. Falešně pozitivní výsledek může být u křehkých cév, které po kompresi praskají, nebo pokud je komprese neúplná. Při extravazaci jsou erytrocyty fixovány ve tkáni, nemohou se volně pohybovat, a proto barva přetrvává i při kompresi. Toto je to důležité při posuzování čerstvých lézí, kdy se hodnotí podíl erytému a prokrvácení. Dokonalé zblednutí po kompresi je známkou non-purpurické léze, ale může být přítomno i u mírné urticaria-vasculitis s klinicky nepatrným krvácením. Částečné přetrvávání zbarvení časné léze naznačuje zánětlivý původ

purpury. Pokud nedojde při kompresi k žádné změně barvy, jedná se o krvácení bez zánětlivé složky či o stavy s okluzí mikrocirkulace (1, 2).

Klasická purpura je okrouhlého tvaru, palpačně hmatná, může mít však tzv. retiformní (retikulární, síťovitou) strukturu, která se projevuje retikulárně uspořádanými petechiemi a ekchymózami. **Retiformní (retikulární) purpura** je příznakem okluze a poškození drobných a středně velkých kožních cév s následnou hemoragií. Hemoragický vzhled purpury je výsledkem lokální extravazace červených krvinek. Často je přítomna kožní nekróza způsobená infarktem. Následné ukládání hemosiderinu nebo aktivace melanocytů vedou ke vzniku síťovitých pigmentací. **Nezánětlivá retiformní purpura**, tzn. bez přítomnosti zánětlivého erytému, svědčí pro primární obliterační proces cévního lumen a okluzi drobných cév. **Zánětlivá retiformní purpura** provázená časným výrazným erytémem ukazuje na vaskulitidu. Hlavním klinickým rozlišujícím znakem mezi zánětlivým a nezánětlivým původem retiformní purpury je přítomnost **palpační indurace** (3).

Vzhledem k nejasnostem v terminologii a obdobnému klinickému vzhledu je dále vysvětlen rozdíl mezi retiformní purpurou a dalšími retikulárními exantémy. **Livedo reticularis (LR)** a **racemosa (LRa)** jsou poměrně časté kožní příznaky značící fialový síťovitý erytém, který může být projevem systémového onemocnění. Oba termíny jsou odvozeny z latinského jazyka: „liveré“ znamená „modrati se“, „reticularis“ znamená síťovitý a „racemosus“ podobající se úponu vinné révy. Oba termíny se často používají jako synonyma, což vede k nejasnostem. V české, německé a francouzské literatuře název livedo reticularis, pro které je používán jako synonymum termín cutis marmorata, označuje pravidelné mramorování kůže akrálních oblastí, zejména u dětí a u mladých žen, jako reakce na expozici chladu v důsledku funkční atonie venul a hypertonie arteriol v hlubokém dermálním a subkutánním plexu. Livedo racemosa označuje síťovitě nepravidelné modravé zbarvení kůže, které má bleskovitě lomený průběh. Je tvořené přerušovanými „oky“ sítě, která jsou většího průměru, a bývá důležitým symptomem některých závažných onemocnění. V anglosaské literatuře se oba tyto klinické stavy shrnují pod širší název livedo reticularis (3).

Z hlediska patofyziologie se u livedo reticularis jedná o rozsáhlé postižení krevního řečiště se zpomalením průtoku krve, nejčastěji vlivem chladu, a proto se manifestuje pravidelným, stejnoměrným síťovitým erytémem. Livedo racemosa vzniká v důsledku bodového, neúplného přerušování krevního proudu menšího počtu prstenců a projevuje se nepravidelně se větvcím síťovitým erytémem s přerušovanými „oky“ (3).

V případě cutis marmorata a změn podmíněných dilatací či cévním spazmem je nález na cévách kůže bez patologie. Změny, zejména u livedo racemosa, mohou vznikat v důsledku vaskulitidy, kdy primární příčinou je zánět cévní stěny, či vaskulopatie, kde primární je proces obliterace cévního lumen někdy následovaný v dalším průběhu sekundárními zánětlivými změnami s obrazem vaskulitidy. Vaskulopatie vznikají v důsledku trombotizace (koagulopatie), embolizace (cholesterolová), depozit kalcia (calciophylaxis), intraluminální obliterace (monoklonální kryoglobulinemie), ukládání krystalů (oxalosis) aj. (3).

Dělení purpur

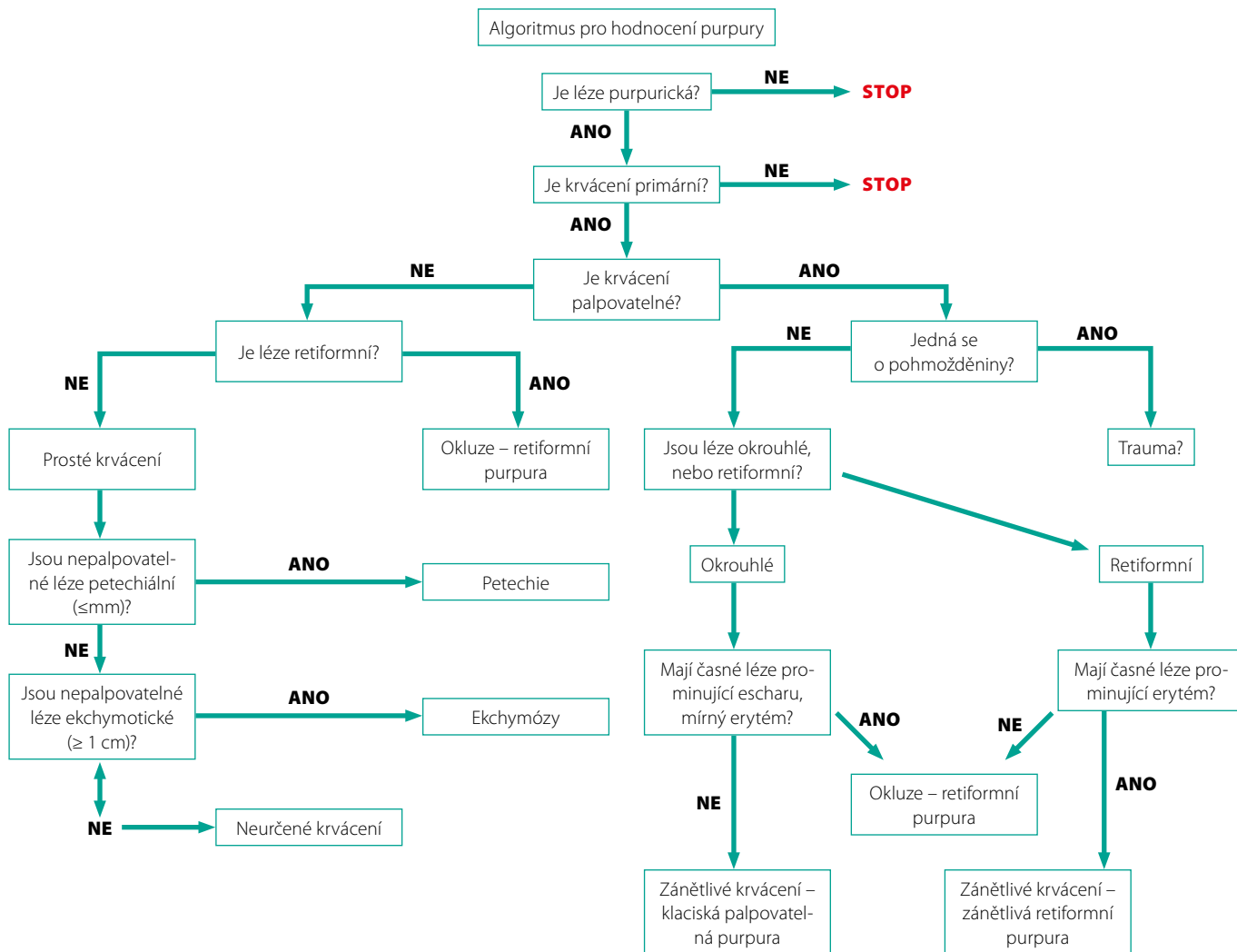
Podle etiologie se purpury dělí na **primární** a **sekundární**. Algoritmus pro hodnocení je uveden v tabulce 2. Prokrvácení může být přítomno u zánětlivých stavů, jako je stasis dermatitis, celulitis, psoriáza, ekzém nebo jiné zánětlivé dermatózy, jedná se o sekundární purpuru. V těchto případech je prokrvácení druhotné, neboť dochází k nespecifickému zánětu se zvýšenou permeabilitou cévní stěny a snadnější extravazaci erytrocytů vlivem zvýšeného hydrostatického tlaku zejména na dolních končetinách. Palpačně hmatné zduření u purpury obvykle neodráží velikost krvácení, s výjimkou závažného fokálního krvácení, které vytvoří **hematom** v podkoží. Pohybem se může krev dostávat k povrchu, což je pak popisováno jako **ekchymóza**. Prokrvácení kůže není většinou palpačně hmatné. Palpační indurace je obvykle následkem sekundárního zánětlivého edému bohatého na proteiny nebo mikrovaskulární ischemie s následným poškozením cév a tkání. Zatímco přítomnost palpační indurace by měla vyloučit prosté krvácení, nepřítomnost indurace nevylučuje zánětlivý nebo okluzivní hemoragický proces (1, 2).

Purpury jsou v rámci diferenciální diagnostiky často členěny dle patofyziologických mechanismů. V praxi je však patofyziologie obvykle to, co se lékař pokouší zjistit. Diagnostický proces začíná klinickými

příznaky. V tomto směru je nejdůležitější klinickou informací dostupnou z vyšetření u lůžka pacienta **počet lézí, jejich distribuce a morfologie**. Diferenciální diagnostika dle počtu lézí a jejich distribuce je uvedena v tabulce 3. Počáteční diagnostické úvahy založené na počtu lézí a jejich distribuci by dále měly být kombinovány s morfologickou diferenciální diagnostikou lézí – tabulky 4, 5, 6, 7.

Cílem anamnézy a vyšetření je zúžit diferenciální diagnostiku etiologie purpury u a konkrétního pacienta doplnit příslušná laboratorní či jiná vyšetření, která mohou potvrdit nebo vyvrátit podezření na patofyziologii. Zatímco diferenciální diagnóza purpury zahrnuje širokou škálu patofyziologických procesů, diagnostický postup lze velmi zpřesnit, pokud je člověk schopen klinicky určit, zda je časná primární purpurická léze způsobena jednoduchým krvácením, krvácením spojeným se zánětem nebo ischemií či okluzí. Morfologie nám velmi usnadní diagnostický proces spolu s počtem a distribucí lézí. Drobné malé krvácení (které není dostatečně velké na to, aby se vytvořil hematom) se projeví jako **nehmatná (makulózní)**, po mechanickém tlaku/vitropresi **neblednoucí** (tzv. nonblanchable) **purpura**, a obvykle je buď primárně petechiální, nebo ekchymotická. Diferenciální diagnostika je uvedena v tabulce 4. **Částečně blednoucí purpura** (po tlaku/vitropresi), často **hmatná**, je typickým

Tab. 2. Algoritmus pro hodnocení purpury (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)



Tab. 3. Klasifikace purpur dle distribuce, počtu lézí a etiologie (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)

Distribuční vzorce	Distribuce	Počet lézí	Nejpravděpodobnější příčina
Závislá na určitém faktoru	gravitačně závislá	několik – několik set	poruchy trombocytů imunokomplexová vaskulitida
Místa vystavená drobným traumatem	extenzorové části předloktí, přední strany bérců, laterální části stehen	jednotlivě – několik	na předloktích obvykle aktinická purpura, mnohočetné léze po drobných traumatech – příčiny ekchymóz viz dále
Generalizovaně			
okrouhlé léze	generalizovaný výsev	několik set	poléková či parainfekční (virová) etiologie
retiformní léze	rozsáhlý výsev	několik – několik desítek	mikrovaskulární okluze u sepse/ purpury fulminans
nahodile	nahodilá	několik	ANCA+ vaskulitidy (neimunokomplexové), systémové mikrovaskulární okluzivní syndromy
Akrální			
typ erythema multiforme	zahrnující ruce a nohy, víceméně s generalizovanou distribucí	několik na ruku/nohou, nebo více při generalizovaném výsevu	polékový či paravirový exantém, zejm. rekurentní výsevy herpes simplex
v místech vystavených chladu	ruce, nohy, nos, uši	několik	cévní okluze z chladu
při hypotenzii	gangréna prstů, nebo retiformní purpura na ruku/nohou	několik	šokový stav, obvykle ve spojení s podáním vazokonstrikční látky a koagulopatií při sepsi
na nohou s livedo reticularis šířícím se proximálně	livedo reticularis na nohou, s časně vznikající retiformní purpurou v distálních částech končetin	několik purpurických lézí	cholesterolové emboly, může napodobovat antifosfolipidový syndrom
klínovité	distálně, obvykle na končetině/prstu	jedna klínovitá léze	arteriální okluze

Tab. 4. Kožní krvácivé projevy – dělení dle velikosti lézí (nehmatná, nonretiformní purpura) (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)

1. Drobné petechie (< 4 mm)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Trombocytopenie < 50 × 10⁹/l, obvykle < 10 × 10⁹/l <ul style="list-style-type: none"> ▪ imunitní trombocytopenie ▪ trombotická trombocytopenická purpura ▪ diseminovaná intravaskulární koagulace ▪ získané trombocytopenie (včetně polékových a poruch kostní dřeně) ▪ trombocytopenie ▪ vrozené/dědičné poruchy ▪ získané – užívání kyseliny acetylsalicylové, nesteroidních antirevmatik, poruchy ledvin a jater, monoklonální gamapatie, trombocytóza u myeloproliferativních chorob ■ Onemocnění bez přítomnosti poruchy trombocytů <ul style="list-style-type: none"> ▪ stavy s minimálními zánětlivými změnami (chronická pigmentová purpura, Waldenströmova makroglobulinemická purpura) ▪ stavy se zvýšeným intravaskulárním tlakem (opakované zvracení, silný kašel, porod, déletrvajících žilních okluzí, stáza)
2. Makuly střední velikosti (5–10 mm) – nespecifické krvácení
<ul style="list-style-type: none"> ■ Waldenströmova makroglobulinemická purpura ■ imunokompromitovaní pacienti v sepsi
3. Ekchymózy (≥ 1 cm)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Stavy se zvýšenou krvácivostí (vznik po malém traumatu) <ul style="list-style-type: none"> ▪ užívání antikoagulancií ▪ deficit vitamínu K ▪ diseminovaná intravaskulární koagulace ▪ jaterní poruchy s defektní syntézou koagulačních faktorů ▪ poruchy trombocytů v kombinaci s traumatem – trombocytopenie, trombocytopenie, např. dědičná von Willebrandova choroba, získané poruchy trombocytů – viz výše) ■ Porucha cévní stěny (vznik po malém traumatu) <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktinická (senilní) purpura ▪ léčba kortikoidy (celková/místní) ▪ deficit vitamínu C – skorbut ▪ AL amyloidóza ▪ Ehlersův-Danlosův syndrom ▪ pseudoxanthoma elasticum

Tab. 5. Zánětlivá purpura – diferenciální diagnostika (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)

Klasická hmatná zánětlivá purpura s výrazným časným erytémem, okrouhlými morfami tmavě červené barvy, po mechanickém tlaku částečně blednoucí – diferenciální diagnostika: (morfologie časných lézí – erytémová papula či plak, hmatná purpura vznikající na podkladě zánětlivého prokrvácení)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Leukocytoklastická vaskulitida a nemoci s tvorbou imunitních komplexů (projevy obvykle v určité lokalizaci) <ul style="list-style-type: none"> ■ Postižení drobných cév <ul style="list-style-type: none"> ▪ tvorba IgG nebo IgM komplexů asociovaná s infekcemi, léky, malignitou či idiopatická ▪ tvorba IgA komplexů u Henochovy-Schönleinovy purpury či asociovaná s infekcemi, léky, malignitou ▪ infekční endokarditida – lokalizace na rukou ▪ Waldenströmova makroglobulinemie ▪ urtikariální vaskulitida – bez specifické lokalizace ▪ pustulózní vaskulitida – bez specifické lokalizace ■ Postižení malých a středních kožních cév <ul style="list-style-type: none"> ▪ smíšená kryoglobulinemie ▪ revmatická vaskulitida (lupus erythematosus, dermatomyozitida, revmatoidní artritida)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Leukocytoklastická vaskulitida a pauci-imunitní vaskulitidy (projevy bez predilekční lokalizace) <ul style="list-style-type: none"> ■ ANCA vaskulitidy (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) <ul style="list-style-type: none"> ▪ granulomatóza s polyangitidou (GPA, dříve Wegenerova granulomatóza) ▪ mikroskopická polyangiitida (MPA) ▪ vzácně eozinofilní granulomatóza s polyangitidou (EGPA, dříve syndrom Churg-Straussové) ■ Ostatní <ul style="list-style-type: none"> ▪ erythema elevatum diutinum – lokalizace na rukou, nohou, loktech, bocích ▪ Sweetův syndrom (vaskulitida vzácně)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Purpura bez leukocytoklastické vaskulitidy (bez predilekční lokalizace) <ul style="list-style-type: none"> ■ Postižení malých cév <ul style="list-style-type: none"> ▪ erythema multiforme – v časných fázích projevy akrálně ▪ pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) ▪ chronická pigmentová purpura – typicky na dolních končetinách ▪ Waldenströmova makroglobulinemie ▪ urtikariální lymfocytární „vaskulitida“
<ul style="list-style-type: none"> ■ Purpura s klasickými terčovitými lézemi <ul style="list-style-type: none"> ▪ obvykle erythema multiforme – s typickým akrálním postižením a postižením sliznic

Tab. 6. Zánětlivá retiformní purpura – diferenciální diagnostika (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)

Zánětlivá retiformní purpura s výrazným časným erytémem (morfologie časných lézí – prominující erytémové papuly či plaky retiformní purpury s prokrvácením vznikajícím vlivem zánětu, vzácně vlivem ischemie) – diferenciální diagnostika:
<ul style="list-style-type: none"> ■ Leukocytoklastická vaskulitida a nemoci s tvorbou imunitních komplexů (projevy obvykle v určité lokalizaci) <ul style="list-style-type: none"> ■ postižení drobných cév <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgA vaskulitidy (Henochova-Schönleinova purpura) ■ postižení malých a středních kožních cév <ul style="list-style-type: none"> ▪ smíšená kryoglobulinemie ▪ revmatické vaskulitidy
<ul style="list-style-type: none"> ■ Leukocytoklastická vaskulitida, s postižením cév v kůži a podkoží, pauci-imunitní vaskulitidy <ul style="list-style-type: none"> ■ ANCA-asociované – bez predilekční lokalizace <ul style="list-style-type: none"> ▪ granulomatóza s polyangitidou (GPA, dříve Wegenerova granulomatóza) ▪ mikroskopická polyangiitida (MPA) ▪ eozinofilní granulomatóza s polyangitidou (EGPA, dříve syndrom Churg-Straussové) ■ ANCA-negativní vaskulitidy <ul style="list-style-type: none"> ▪ benigní kožní polyarteriitida nodosa – obvykle na dolních končetinách
<ul style="list-style-type: none"> ■ Nevaskulitické projevy <ul style="list-style-type: none"> ▪ obvykle na dolních končetinách – livedoidní vaskulitida ▪ obvykle na prstech nohou/rukou – oznoženiny, omrzliny
<ul style="list-style-type: none"> ■ Projevy s nahodilou lokalizací <ul style="list-style-type: none"> ▪ pyoderma gangrenosum ▪ Sweetův syndrom / atypické pyoderma gangrenosum

klinickým projevem **zánětlivého krvácení** například u nekrotizující vaskulitidy (Tab. 5). Pokud jsou časné léze zároveň blednoucí pod tlakem/vitropresí a **retiformní**, diferenciální diagnostika se dále zužuje (Tab. 6). V posledním případě – jsou-li časné léze **retiformní**

s minimálním až nulovým blednutím při tlaku/vitropresi, jsou léze nejpravděpodobněji způsobeny mikrovaskulární **okluzí**. Nicméně je nutno připomenout, že některé okluzivní syndromy mohou být doprovázené zánětem, pokud jsou léze velké a hluboké. Výjimku tvoří dva typy vaskulitid (granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida), které se mohou projevit purpurickými lézemi, které nevykazují žádné klinické známky zánětu. Diferenciální diagnostika **retiformní purpury s minimálním zánětem**, s výše uvedenými výjimkami, je uvedena v tabulce 7 (1, 2).

Petechie < 4 mm – purpura nehmatná, neblednoucí po mechanickém tlaku/vitropresi

Hmatné nebo částečně blednoucí petechie nepatří do této kategorie, ale do diferenciální diagnostiky klasické hmatné zánětlivé purpury. Nehmatné petechiální krvácení je typickým projevem krvácení v důsledku nedostatečného počtu krevních destiček. Vzniká obvykle při hodnotách trombocytů pod $50 \times 10^9/l$ a téměř vždy pod $10 \times 10^9/l$ (Tab. 3). U pacientů s imunitní trombocytopenií, ať už idiopatickou, nebo aloimunitní, je kostní dřeň normální a dochází ke zvýšené tvorbě krevních destiček, které jsou větší a plně funkční. V těchto případech bývá spontánní tvorba petechií minimální, i když je počet krevních destiček nižší než $5 \times 10^9/l$. Pokud je však trombocytopenie důsledkem selhání kostní dřeně (vlivem léků, zejména chemoterapie, radiační expozice, infiltrace kostní dřeně při leukemii, lymfomu nebo jiných zhoubných onemocněních krvetvorného systému), trombocyty jsou často malé a špatně fungující a krvácení se může objevit navzdory vysokému počtu krevních destiček, při počtu mnohonásobně vyšším než u imunitních

Tab. 7. Nežánětlivá purpura – diferenciální diagnostika (upraveno dle Fitzpatrick's Dermatology 2012) (2)

Hmatná či retiformní purpura s minimálním časným erytémem (morfologie časných lézí – minimální erytém s retiformní purpurou nebo nekrózou vznikající na podkladě okluze vlivem ischemické hemoragie či infarktu)
Trombocytární zátky <ul style="list-style-type: none"> heparinové nekrózy (v místě vpichu i vzdáleně) trombóza u myeloproliferativních chorob (myeloproliferativního syndromu) paroxysmální noční hemoglobinurie trombotická trombocytopenická purpura (uzávěry vznikají typicky ve viscerálních cévách, na kůži se projeví obvykle jako běžná hemoragie)
Chladem indukovaná aglutinace (lokalizace akrální, chladu vystavené oblasti) <ul style="list-style-type: none"> kryoglobulinemie typu I kryofibrinogenemie (často náhodný nález u nemocných) přítomnost chladových aglutininů (vzácně okluzivní, obvykle hemolytické)
Embolizace či depozita krystalů (lokalizace gravitačně-dependentní nebo akrální) <ul style="list-style-type: none"> emboly cholesterolových krystalů (obvykle výrazné livedo) depozita oxalátových krystalů (obvykle výrazné livedo) hypereozinofilní syndrom embolus z atriálního myxomu, septické či infekční endokarditidy vaskulopatie s krystaly globulinů
Systémové poruchy koagulace <ul style="list-style-type: none"> kumarinové nekrózy (dysfunkce proteinu C) diseminovaná intravaskulární koagulace se závažným deficitem či dysfunkcí proteinu C: purpura fulminans u septických stavů
Postinfekční purpura fulminans (obvykle u dětí po planých neštovicích či streptokokové infekci vznikající na podkladě protilátkové inhibice proteinu S) <ul style="list-style-type: none"> homozygotní deficiencie proteinu C nebo S: neonatální purpura fulminans antifosfolipidový syndrom/lupus anticoagulans
Místní poruchy koagulace <ul style="list-style-type: none"> idiopatické livedo reticularis (Sneddonův syndrom): může být jen livedo, bez purpury livedoidní vaskulitida charakteru atrophie blanche: vzácně retikulární maligní atrofická papulóza: nikdy retikulární, projevy limitované na kůži poukazují na možnost antifosfolipidového syndromu
Okluze způsobená mikroorganismy v cévách či cévní stěně (u imunokompromitovaných jedinců) <ul style="list-style-type: none"> plísňě invazivně prorůstající do cév (<i>Mucor</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Cephalosporium</i>, <i>Rhizopus</i> atd.) ecthyma gangrenosum (<i>Pseudomonas</i>) diseminovaná strongyloidáza lucio fenomén u lepy
Okluze způsobená krevními buňkami – typicky ulcerativní, non-retiformní <ul style="list-style-type: none"> hemoglobinopatie (těžká talasemie) intravaskulární velkobuněčný B-lymfom
Nejasná patofyziologie <ul style="list-style-type: none"> kožní kalcifylaxe reperfuční nekrózy reakce po injekčním podání interferonu kousnutí pavoukem rodu <i>Loxosceles</i>

trombocytopenií. Poléková trombocytopenie může být způsobena různými mechanismy, včetně imunitních a cytotoxických.

K imunitním trombocytopeniím náleží **idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)**. ITP je poměrně častá porucha krvácivosti u dětí způsobená autoprotilátkami proti povrchovým antigenům krevních destiček, zejména glykoproteinům IIb/IIIa a Ib. Pacienti jsou obvykle asymptomatictí, při vyšetření nacházíme petechie a ekchymózy. Krvavé puchýře v dutině ústní a gastrointestinálním traktu nebo slizniční krvácení se označuje jako **tzv. mokrá purpura**. Stejně jako u ITP může být imunitní trombocytopenická purpura spojena s recentní virovou infekcí a očkováním. Aloimunitní trombocytopenická purpura vzniká při tvorbě aloprotilátek proti krevním destičkám při transfuzi plné krve nebo trombocytů, případně při mísení krve matky a plodu. Tyto stavy vedou k posttransfuzní purpře a fetální/neonatální aloimunitní trombocytopenii (2, 4).

Typická lokalizace petechiálního krvácení je výsledkem změny intravaskulárního tlaku. Například Valsalvův manévr při pláči u dětí, prudké dávení nebo stahy svalů během porodu mohou vést k petechiálnímu krvácení v oblasti nad klíčními kostmi. Zaškrcení končetiny, manžeta na

krvní tlak, nebo pokus o uškrcení může vést k žilnímu krvácení drénující postiženou oblast. **Chronické pigmentové purpury**, zejména Schambergova typu, mohou napodobovat jednoduché petechiální krvácení na dolních končetinách. Jedná se o pomalu postupující poruchu pigmentace kůže, objevují se červenavé makuly a papuly velikosti špendlíkové hlavičky, postupně s hnědým až žlutým odstínem, zejména distálně na dolních končetinách. Histologicky je prokazováno mírné nevaskulitické krvácení těchto lézí. Zánět nemusí být klinicky patrný. Klíčem k této diagnóze bývá tendence k tvorbě okrsků pigmentové purpury s petechiemi, zanechávající hnědooranžové zbarvení na postižené kůži (Obr. 1).

Trombotická trombocytopenická purpura/trombotická mikroangiopatie

S **trombotickou trombocytopenickou purpurou (TTP)** se nejvíce setkáváme u dospělých, zatímco **hemolyticko-uremický syndrom (HUS)** bývá častější u dětí. TTP se může vyvinout během těhotenství, nebo může být důsledkem nádorového onemocnění, užívání léků (chemoterapeutika – bevacizumab, imunosupresiva – cyklosporin/

Obr. 1. Chronická pigmentová purpura na bérce**Obr. 2.** Ekchymotické krvácení v terénu senilní atrofie kůže

takrolimus, perorální antikoncepce, tiklopidin a chinin), transplantace kostní dřeně a autoimunitních onemocnění. Patogenetickým mechanismem bývá nesprávné štěpení von Willebrandova faktoru (VWF) a trombotická mikroangiopatie. Pacienti mají zvýšené hladiny LDH asociované s hemolýzou, v krevním obraze bývají zachyceny schistocyty. Klinické příznaky zahrnují horečku, postižení ledvin (zejména u HUS) a centrálního nervového systému (bolesti hlavy, záchvaty, hemiparéza, dezorientace). Přestože je jasný důkaz o okluzi viscerálních cév krevními destičkami, mechanismus petechiálního krvácení u TTP není zcela jasný. Cévní okluze byla pozorována u slizničních lézí, ale biopsie kožních lézí neprokazují cévní okluzi a morfolgie odpovídá více jednoduchému krvácení. S podobnými projevy se setkáváme např. u lupusu a dalších autoimunitních nemocí.

TTP se typicky projevuje jako okrouhlé nehmatné petechiální krvácení, na rozdíl od typického kožního projevu **heparinem indukované trombocytopenie (HIT)**, u kterého je patrná retiformní morfolgie purpury způsobená okluzí malých kožních cév. Agregace krevních destiček je spouštěna protilátkou, která se váže na antigenní místa jak heparinu, tak destičkového faktoru 4 na povrchu trombocytů. K léčbě heparinové nekrózy se někdy používá antikoagulační **kumarinem**, nicméně tato léčba může dokonce zhoršit okluzi cév a vést až k **nekrotizaci** končetin (2, 4).

Nehmatné, pod tlakem neblednoucí ekchymózy (> 1 cm)

Poměrně často se setkáváme s pojmem **senilní purpura**. Vzniká v důsledku snížení kvality cévní stěny u starších lidí. Dochází k postupné atrofii kůže spolu s degenerativními změnami cévní stěny, více patrná je u lidí s nutričním deficitem (alkoholiků). Někdy bývá mylně zaměňována za chronické solární postižení u starších lidí světlého fototypu. **Solární purpura** se obvykle vyskytuje na extenzorových stranách předloktí a je výsledkem sluncem indukované ztráty elasticity kůže a oslabení kožních kapilár. K prokrvácení pak dojde vlivem minimálního traumatu. Ekchymotické krvácení po drobném traumatu je obvykle následkem poruch koagulace, oslabení cévní stěny kožních cév nebo Waldenströmovy makroglobulinemické purpury (na dolních končetinách) (Obr. 2). **Steroidní purpura** je důsledkem bílkovinného katabolismu a úbytku pojiva (kolagenu) v cévní stěně u hyperkortikalisimu, nejčastěji však vzniká iatrogeně při dlouhodobé terapii glukokortikoidy, Cushingově syndromu. Pro **kurděje (avitaminózu C)** je typická purpura v podobě perifolikulárního prokrvácení na dolních končetinách, přičemž z foliklů vyrůstají pokroucené chlupy (tzv. corkscrew hair). Časté je nespecifické krvácení, ekchymózy, rovněž na sliznicích (gingivální krvácení). Vitamin C je důležitým kofaktorem pro tvorbu kolagenu, který zajišťuje pružnost a pevnost (nejen) cévní stěny.

Klasická zánětlivá, palpačně hmatná okrouhlá a retiformní purpura, částečně tlakem/vitropresí blednoucí

Okrouhlé, palpačně hmatné léze zánětlivého krvácení, tlakem/vitropresí částečně blednoucí nejčastěji představují **leukocytoklasickou nebo nekrotizující vaskulitidu** (Obr. 3, zánětlivá purpura). Diferenciální diagnostika takových lézí je uvedena v tabulce 5. Pokud je taková purpura **retiformní (síťovité)** konfigurace a zároveň výrazně

Obr. 3. Zánětlivá purpura u imunokomplexové vaskulitidy**Obr. 4.** Zánětlivá purpura u IgA vaskulitidy**Obr. 5.** Nekrotické defekty a zánětlivá retiformní purpura u ANCA asociované vaskulitidy

časné bledne, je diferenciální diagnostika zánětlivého krvácení užší (Tab. 6, Obr. 4, 5, zánětlivá retiformní purpura). Podle počtu lézí a jejich distribuce můžeme poměrně přesně odhadnout klinickou diagnózu. Přesto existují čtyři okluzivní stavy, které se někdy projeví několika velkými indurovanými plaky s časným zánětem v dermis a podkožní tkáni a retiformní purpurou nebo escharou. K těmto syndromům náleží: (1) antifosfolipidový syndrom (Obr. 6); (2) kumarinová nekróza; (3) heparinová nekróza, (4) kožní kalcifylaxe. K zánětlivým příčinám krvácení/vaskulitidy, které mohou způsobit podobně rozsáhlé postižení se silnými nekrotickými plaky a časným zánětem, patří benigní **kožní polyarteriitis nodosa** (Obr. 7) (2,4,5).

Nezánětlivá retiformní purpura, tlakem/vitropresí neblednoucí

Diferenciální diagnostika kožních **okluzivních mikrovaskulárních onemocnění** je rozsáhlá a liší se od obvyklých příčin žilní trombózy a plicní embolie. Základní příčiny lze uspořádat podle patofyziologie do osmi kategorií (Tab. 7). Přestože časné léze kožní vaskulitidy typicky částečně blednou, někdy se u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou (GPA, dříve Wegenerovou granulomatózou) a mikroskopickou polyangitidou (MPA) mohou projevit nekrotickými, popřípadě retiformními lézemi bez rozpoznatelného erytému. Diferenciální diagnostika okluzivních syndromů je rozsáhlá, nicméně dva stavy je vhodné zmínit vzhledem k tomu, že se často zaměňují: (1) **diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)** a (2) **purpura fulminans**.

Obr. 6. Retiformní purpura u antifosfolipidového syndromu



Obr. 8. Nezářetlivá retiformní purpura po užití metamfetaminu



Obr. 7. Zánětlivá retiformní purpura na bérce u polyarteriitis nodosa



Obr. 9. Poststreptokoková purpura fulminans s kožními nekrotizacemi



Zvláštním případem je sekundární vaskulopatie vznikající po užití levamisolu, který se přidává do kokainu, nebo amfetaminů (Obr. 8). Tento typ vaskulopatie se obvykle projevuje neblednoucí retiformní purpurou a nekrotizací, typicky postihující uši, trup nebo končetiny. Bývá spojena s pozitivitou ANCA protilátek (Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies) a antifosfolipidových protilátek. V histologickém obraze časné léze vykazují známky trombotické vaskulopatie se sekundárními vaskulitickými změnami (2, 5).

Purpura fulminans

Purpura fulminans je závažné onemocnění s kožními a jinými systémovými příznaky, typicky spojované s diseminovanou intravasculární koagulací. Tento termín se někdy používá k popisu rozsáhlého

kožního krvácení jakéhokoli typu u vážně nemocných pacientů. Správně by se mělo toto označení používat pro kožní krvácení při sepsi a postinfekčních syndromech, typicky u novorozenců, s histologickým průkazem trombů v malých cévách, s typickými klinickými lézemi neblednoucí retiformní purpury nebo eschary. Purpura fulminans se vyskytuje ve třech klinických případech: (1) ve vztahu k akutní sepsi, (2) po infekci a (3) u novorozenců. Klinicky podobný fulminantní purpuře je katastrofický antifosfolipidový protilátkový syndrom. Purpura fulminans související se sepsí se nejčastěji vyskytuje u meningokokové infekce, ale může být způsobena mnoha jinými grampozitivními i gramnegativními organismy. Pacienti jsou hypotenzi, periferní perfuze je snížena, což přispívá k tvorbě kožních nekrotizací zejména na distálních partiích končetin (Obr. 9). Kožní nekrotizace se mohou vyskytovat i diseminovaně. Postinfekční purpura fulminans se většinou projevuje do 10 dnů od předchozího onemocnění, často po streptokokových infekcích a/nebo planých neštovicích u dětí. Novorozenecká purpura fulminans se nejčastěji vyskytuje při homozygotní deficienci

proteinu C, s rizikem masivní intravaskulární trombózy a následně gangrény břišní stěny (2, 4, 5).

Závěr

V praxi se s projevy kožního krvácení setkáváme poměrně často. U lůžka pacienta je na prvním místě nutné položit si otázku, zda se jedná o purpuru, zda je léze primární a zda je palpačně hmatná. Jednoduchý algoritmus pro základní rozdělení je uveden v tabulce 2. Na základě tohoto algoritmu můžeme určit, zda je příčinou krvácení porucha krevních destiček, porucha koagulace, zánětlivé poškození cévní stěny nebo okluze. Diagnózu nám dále upřesní příslušná laboratorní, zobrazovací či jiná specializovaná vyšetření. U systémových vaskulitid, které mohou mít v úvodu čistě kožní manifestaci, může dojít v průběhu onemocnění k rozvoji plně vyjádřené systémové vaskulitidy s postižením jiných orgánů. To dokazuje nutnost pečlivého vyšetření pacienta a následné sledování.

LITERATURA

1. Březinová E. Kožní projevy nemocí kostní dřeně nebo krve. In: Hercogová J. (ed.) *Klinická dermatovenerologie*, 2.díl. Mladá fronta: Praha, 2019:973-976. ISBN 978-80-204-5549-9.
2. Piette WW. Hematologic diseases. In: Goldsmith, LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. (eds.) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies. 2012:1726-1745.
3. Kovačevićová M, Švestková S. Retikulární exantémy – patofyziologie, etiopatogeneze, klasifikace. *Čes-slov Derm*. 2012;87(6):211-219.
4. Cetkovská P. Kožní změny u hematologických a hematologicko-onkologických nemocných. In: Cetkovská P, Pizinger K, Štork J. (eds.) *Kožní změny u interních onemocnění*. 1. vydání. Praha: Grada, 2010:151-154. ISBN 978-80-247-1004-4.
5. Kodet O. Vaskulitidy z pohledu dermatologa. *Čes-slov Derm*. 2021;96(3):99-122.