

# **Získané poruchy hemostázy**

# Rozdělení získaných poruch hemostázy

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

# Cévní příčiny

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

Není laboratorní diagnostika kromě R-L testu a DK

klinické vyšetření – morfologie krvácivých projevů

# Získané poruchy trombocytů

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

# Získané trombocytopatie

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

# Získané trombocytózy

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

# Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)

## *Morbus Werlhofi*

- způsobená 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

# 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 2 – diagnostika a léčba

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

# Alogenní imunologické trombocytopenie

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

# Neimunologické trombocytopenie ze zvýšené spotřeby (trombhemoragické)

**MAHA = mikroangiopatické hemolytické anemie**

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

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

# Jaterní postižení

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

# Urémie

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

# Malignity

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



# Nedostatek K vitamínu

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

# Vliv heparinu

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

## **LMWH:**

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

# Monoklonální protein

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

## Vliv gravidity:

↓ PS

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

## Vliv HAK:

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

↓ PS, AT III

## Vliv fyz. i psych. stresu:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF

↑ tPA

↓  $\alpha$ 2AP, PIg

# Vliv zánětu

- ↑ Fbg, FV, FVII, FVIII, vWF
- ↑  $\alpha$ 1AT, PAI-1, tPA,  $\alpha$ 2MG, Plg

# Vliv sepse

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

# Hyperkoagulační získané poruchy

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

# Imunitně podmíněné poruchy hemostázy

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

# Imunitně podmíněné poruchy hemostázy

Cílová struktura:

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



# Získané inhibitory koagulačních faktorů

## Nespecifické

■ bez vazby na konkrétní koagulační faktor

- lupus antikoagulans

- monoklonální protilátky

- fibrin / fibrinogen degradační produkty

# Získané inhibitory koagulačních faktorů

## Specifické

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

 FVIII, FIX

 vWF

 FV, FII

 FVII, FX, FXI, FXIII

# Imunitně podmíněné poruchy hemostázy

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

# Imunitně podmíněné poruchy hemostázy

Laboratorně zjišťujeme:

- prodloužení časů koagulačních testů
- snížení aktivity či koncentrace faktorů
- pozitivní směsné testy (aPTT, PT, TČ)
  - **kroužící antikoagulans**: směsný test před a po inkubaci 2 h. v poměru PPP P/N 1/4, 1/1, 4/1
- snížení či alterovaná funkce trombocytů

# Protilátky proti faktoru VIII

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

# Protilátky proti faktoru VIII

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

# Protilátky proti faktoru VIII

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

# Kazuistika - pacient č. II koagulační nálezy

■ - Fbg 4,82 - PT 0,87 INR - TČ 18 s

■ - **aPTT 2,45 R** (FS actin 2,41 R)

■ kroužící antikoagulans na bázi aPTT:

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

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

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



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

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

# 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 hematurie
- ↑ aPTT, PT
- léčba obtížná - ČZP, PCC, trombocytové koncentráty, rFVIIa;
  - plazmaferéza kombinovaná s imunosupresí, mimotělní immunoabsorpce

# Protilátky proti FII, V

## Xenoprotilátky

- především proti fibrinovým lepidlům
- třídy IgG i IgM
- proti trombinu, FV, ale i tkáňovému faktoru
- asymptomaticky i krvácení i trombózy
- ↑TČ, aPTT, PT, v normě reptil. čas
- léčba: - PCC, ČZP,
  - plazmaferéza kombinovaná s imunosupresí,  
mimotělní immunoadsorpce

# Fibrin glue syndrom

- fibrinová lepidla obsahovala hovězí FII
- vznikají xenoprotilátky proti FII a FV (kontaminuje FII)
- laboratorně: prodloužení TT při testování s použitím hovězího trombinu, kde není zkřížená reaktivita test se normalizuje při použití humánního trombinu
- klinická manifestace je vzácná, častější při opakovaném užití

# Získaný inhibitor F II

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

# Heparin-like antikoagulans

- ↑ TČ, koriguje se
  - protamin sulfátem
  - toluidinovou modří
  - heparinázou
- u malignit, po léčbě nádorů nadledvin suraminem
  - inhibuje enzymy degradující glykosaminoglykany
  - obdobně u hepatopatií ↓ degradace, ↑ uvolnění
- léčba – protamin sulfát

# Protilátky proti koag. faktorům

- FIX (obdobné projevy jako u iFVIII, ale vzácnější)
  - u autoim. chorob, po porodu, malignity
  - klinicky: většinou těžké krvácivé projevy
- FVII - allo-/auto- bronchogenní Ca
- FX - auto - amyloidóza, virové infekce DCD včetně TBC; vazba na léčbu erytromycinem; u nádorů; často přechodné
- klinicky mohou být těžké krvácivé projevy, po léčbě i trombotické projevy



# Protilátky proti koag. faktorům

- FXI - allo- časté u vrozených defektů
  - auto- u autoimunních chorob
  - klinicky spíše krvácivé projevy
- FXII - auto- velmi vzácné - SLE; fenothiazin, chlorpormazin, prokainamid
  - klinicky většinou němé
- FXIII - auto-/allo- u vrozeného defektu XIII
  - po Isoniazidu, prokainamidu
  - inhibice aktivace FXIII, polymerace fibrinu
    - vazbou na FXIII či na fibrinogen
  - klinicky - sklon k těžkému krvácení
  - léčba koncentrát FXIII

# Protilátky proti vWF

- allo- u vWch
- auto- vzácnější
- obvykle navázány na velké multimery a způsobují funkční defekt nebo zvýšenou clearance
- lymfoproliferace, monoklonální gamapatie, autoimunní choroby, nádory,
- směsné testy na vWF:RCo, vWF:Ag většinou negativní
- klinicky - němé, krvácení
- léčba krvácení: - FVIII, rFVIIa,
  - imunosuprese, imunoglobuliny, plazmaferéza

# Antifosfolipidové protilátky

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

# Antifosfolipidové protilátky – mechanismus účinku

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

# Antifosfolipidový syndrom

## klinická kritéria

### Trombózy:

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

# Antifosfolipidový syndrom

## klinická kritéria

### Poruchy těhotenství:

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

# Antifosfolipidový syndrom

## laboratorní kritéria

### Antikardiolipinové protilátky (ACLA):

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

### anti- $\beta$ -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 kriteria:

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

# 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