

Získané poruchy hemostázy

P. Smejkal

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 trombocytopatie

- 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}C -serotoninu - nejvhodnější
 - cytoflowmetrie - IgG/M asociované s trombo
 - » - vysoká senzitivita, nízká specifita

HIT - typ II: léčba

- zkřížená reaktivita mezi UFH a LMWH udávána i ve více než 60%
 - nelze použít LMWH (jiný druh LMWH)
- Arixtra (oligosacharid s anti-Xa)
- Refludan (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 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
- 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 (\uparrow PGI₂, NO)
 - interakce trombo - cévní stěna
 - retrakce
 - cévní abnormality - angiodysplázie
- porucha plazmatických faktorů
 - \uparrow FVIII, fbg, AT
 - \downarrow PC, PS
 - \downarrow 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

↓ α 2AP, Plg

Vliv zánětu

- ↑ Fbg, FV, FVII, FVIII, vWF
- ↑ α 1AT, PAI-1, tPA, α 2MG, Plg

Vliv sepse

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

Hyperkoagulační získané poruchy

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

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

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	88,8 s	96,1 s
normál	32,6 s	35,0 s
P / N = 4 / 1	59,6 s	83,8 s
1 / 1	44,0 s	70,7 s
1 / 4	36,3 s	51,5 s

■ - **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

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

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
- ↑TČ, aPTT, PT, v normě reptil. čas
- léčba: - PCC, ČZP,
 - plazmaferéza kombinovaná s imunosupresí,
mimotělní immunoadsorpce

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

Fibrin glue syndrom

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

Heparin-like antikoagulans

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

Protilátky proti koag. faktorům

- FIX - alo/auto (obdobné projevy jako u iFVIII, ale vzácnější)
- FVII - alo/auto - bronchogenní Ca
- FX - auto – u amyloidózy
- FXI - alo - časté u vrozených defektů
- FXII - auto - velmi vzácné, klinicky většinou němé
- FXIII - auto/alo - u vrozeného defektu XIII

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

Protilátky proti fibrinogenu

- alogenní - 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

Antifosfolipidové protilátky

- protilátky fosfolipid-dependentní
- heterogenní skupina autoproti látek 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- β -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 antikoagulans/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 kriteriá:

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

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

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 hyperfibrinogenolýzy 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

FXIII

(plně stabilizovaná
fibrinová zátka)

FXI

(zpětnovazebné
zesílení)

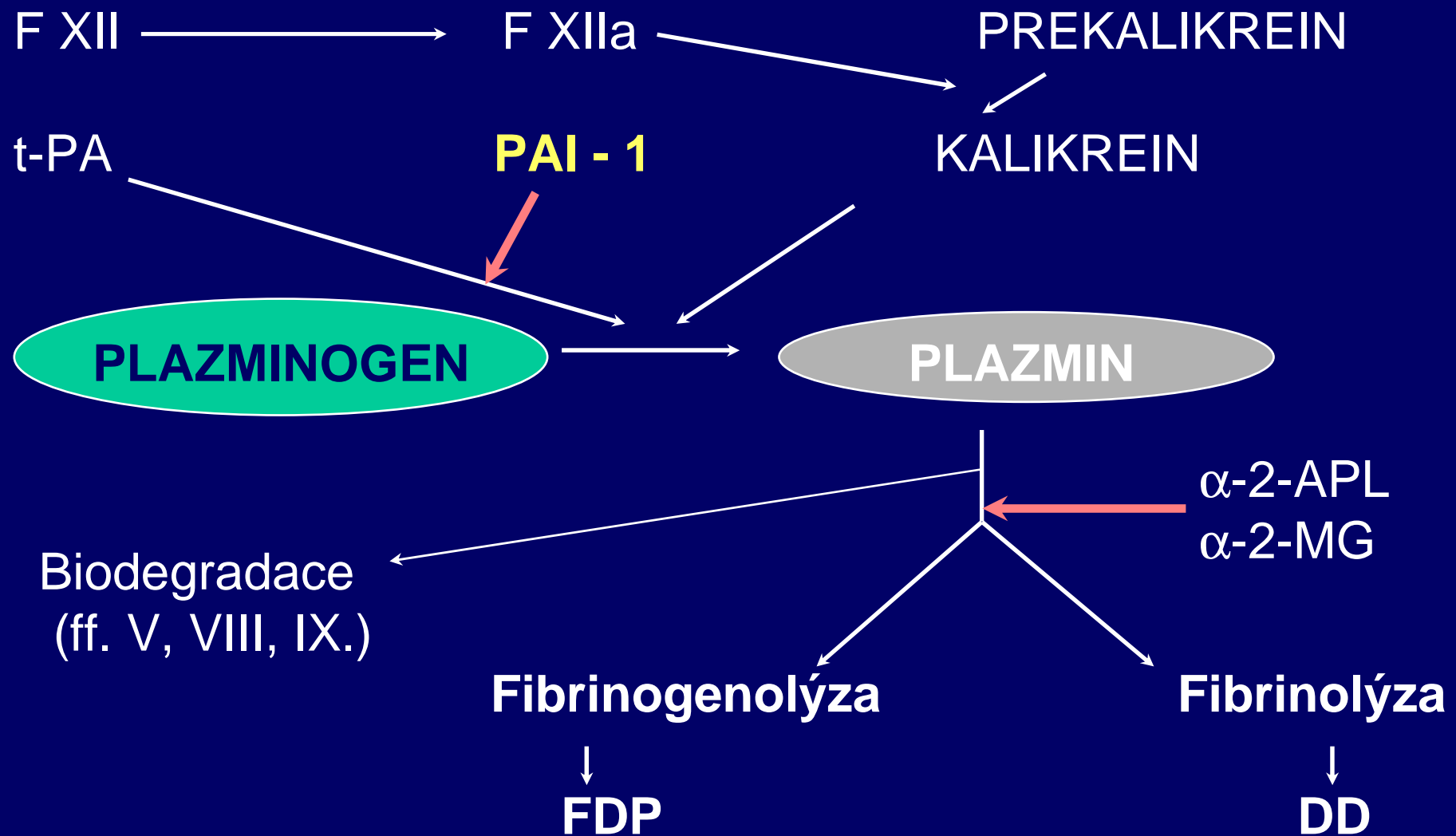
TAFI

trombinem aktivovaný inhibitor fybrinolýzy)

DIC a trombin

- štěpení fibrinogenu na fibrin (FPA,FPB, FM)
- aktivuje F V, VIII, XI, XIII, protein C
- aktivuje trombocyty
- indukuje chemotaxi a adhezi granulocytů k endotelu
- zvyšuje permeabilitu endotelu pro makromolekuly
- indukuje uvolnění PAF, PGI₂, vWF, IL-1, TF, t-PA, PAI-1 z endotelu
- potlačuje funkci monocyto-makrofágového systému

DIC a fibrinolytický systém



DIC a plazmin

- proteolýza:
 - Fibrinu (tvorba fibrinogen degradačních produktů)
 - Fibrinogenu (tvorba fibrin degradačních produktů)
 - F V, VIII, IX, XI, HMWK
- aktivace destiček

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 (sepsis) – 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 TNF:
 - a vedou k tvorbě TXA_2 , PGE_2 a PGI_2

Patogeneze DIC (Levi M. 1999)

vyvolávající příčina
(seps, 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, α -2-antiplazmin, PS, TAT, PAP***

Testy orgánového poškození

- ***kreatinin, JT, pH, pAO₂, LD***

AOKIHO schéma, 1988

Etiologie (závažný stav) ano 1 ne 0

Klinické příznaky

krvácení ano 1 ne 0

orgánové postižení ano 1 ne 0

Laboratorní testy

protrombinový čas nad 20s:2, 16-20s:1, do 16s: 0

fibrinogen (g/l) pod 1,0 :2, 1,0-1,4:1, nad 1,4: 0

FDP (μg/l) nad 40 :2, 20-40: 1, pod 10: 0

trombocyty(10⁹/l) pod 50:3, pod 80: 2, pod120: 1, n: 0

Diagnóza DIC (bez leukémie) 7b.DIC, 6b.susp., 5b.konf.-

Konfirmační testy

- pokles trombocytů a fibrinogenu
- pokles ATIII
- vzestup FDP a DD
- zlepšení po heparinu
- pokles plazminogenu
- vzestup schistocytů
- parakoagulační testy (orgánové selhání)
 - vzestup kreatininu, JT
 - pokles pH, pAO₂

Léčba DIC

- **identifikace a léčba základní choroby**
- **substituce:**
 - koagulačních faktorů
 - trombocytů
 - inhibitorů koagulace
- **heparin (LMWH)**
- **ostatní (antifibrinolytika při výrazné fibrinolýze)**

„DIC-like syndrom“

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