

Poruchy primární hemostázy

P. Smejkal

Hemostáza

- **Primární**
 - trombocyty
 - cévní stěna
 - adhezivní proteiny
- **Sekundární**
 - prokoagulační faktory
 - inhibitory koagulace
- **Fibrinolytické mechanismy**
 - aktivátory
 - inhibitory

Krvácivé projevy u poruchy prim. hemostázy

- **Krvácení potraumatické, perioperační
(okamžitě)**
- **Slizniční**
- **Petechie**
- **Hematomy**

Vyšetření primární hemostázy I

Základní vyšetření:

- počet trombocytů (MPV), aPTT, PT, fibrinogen

Globální testy prim. hemostázy:

- PFA - 100
- doba krvácení: - Duke
- Ivy (Simplat R)
- Rumpel - Leedeheo test
- trombelastograf (ROTEG)

Poruchy trombocytů

Odchylka počtu:

- trombocytopenie
- trombocytóza (trombocytémie)

Trombocytopatie:

- ve smyslu hypofunkce

Trombocytopenie - etiologie

- pseudotrombocytopenie v EDTA (15-20%)
- destičkový satelitismus
- získané (sekundární)
 - protilátkové
 - ostatní
 - zvýšený zánik v periférii
 - snížená produkce
- vrozené (primární)

Trombocytopenie hereditární - klasifikace

- velikosti trombocytů
- typ dědičnosti
- přidružené abnormity
- funkčního defektu trombocytů
- mutace

Velikost trombocytů

- **MPV < 7 fl**
 - **Wiskott-Aldrich**
 - X-vázaná trombocytopenie
- **MPV = 7-11 fl**
 - **TAR**
 - kongenitální amegakaryocytární trombocytopenie
 - dědičná trombocytopenie s predispozicí k AML
 - AD trombocytopenie s vazbou na chromosom 10
- **MPV > 11 fl**
 - nejvíce

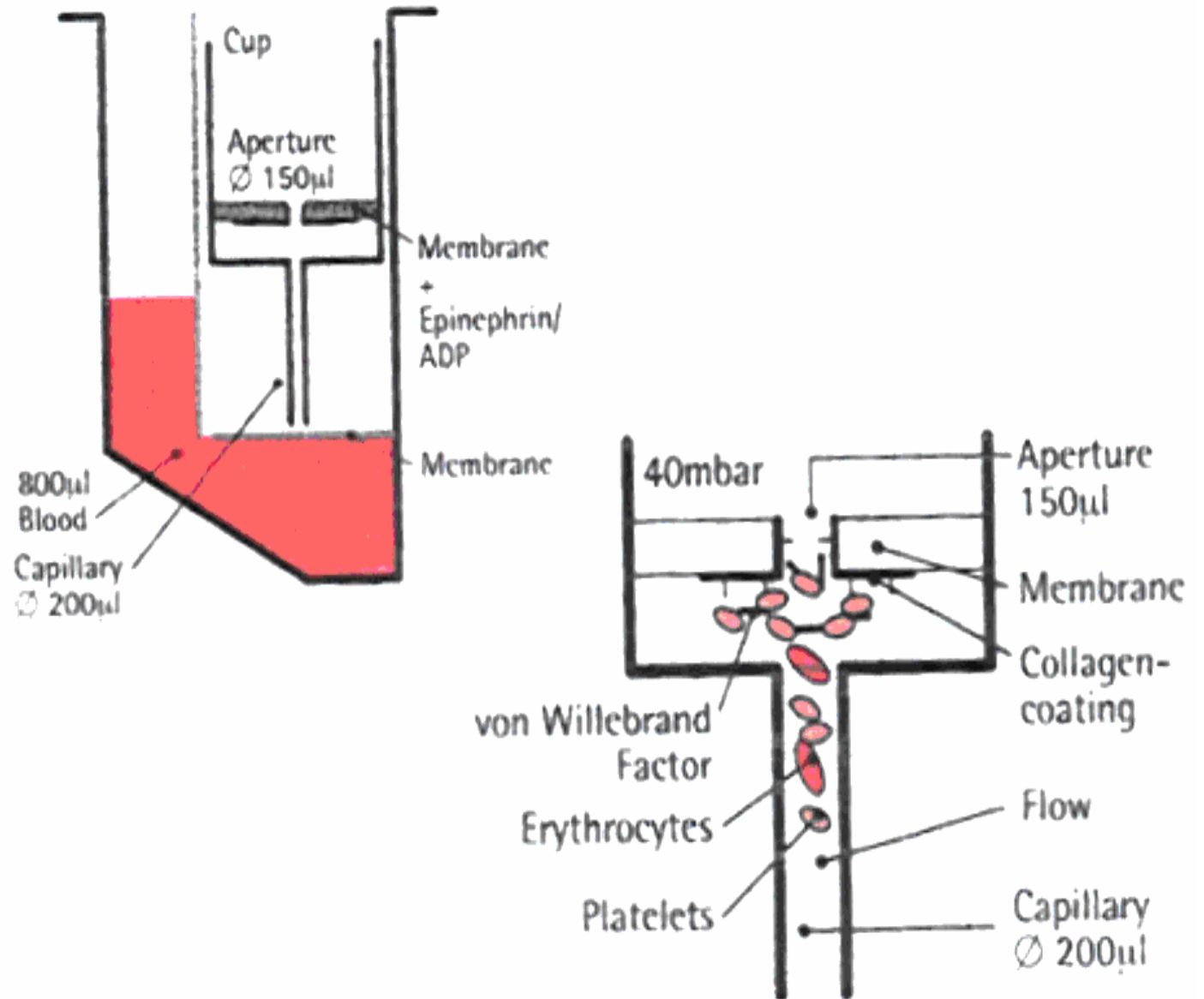
Typ dědičnosti

- **většina autosomálně dominantní**
- **autosomálně recesivní**
 - TAR
 - **Bernard-Soulier sy**
 - kongenitální amegakaryocytární trombocytopenie
- **X-recesivní**
 - **Wiskott-Aldrich sy**
 - X-vázaná trombocytopenie
 - X-vázaná trombocytopenie s dyserythropoezou

Přidružené abnormality

- MYH 9 (Fehltner sy, Epstein sy, APSM)
- TAR (trombocytopenie s aplázií radia)
- dědičná trombocytopenie s predispozicí k AML
- X-vázaná trombocytopenie s dyserythropoezou
- Paris-Trousseau (Jacobsen) sy
- velokardiofacial sy

PFA – 100 (schéma)



PFA – 100 (closure time = CT)

- kolagen / epinefrin (94 – 193 s)
- kolagen / ADP (71 - 118 s)

Závisí na:

- počtu trombocytů (<100)
- funkci trombocytů
- vWF
- Ht (<30%)
- afibrinogenemii

Nezávisí na:

- koagulačních faktorech (VIII, IX, XI)
- kumarinech
- heparinu

Vyšetření primární hemostázy II (specifická)

- adhezivita: - in vitro – dle Salzmana
- retrakce
- vWF:RCo
- ověření počtu a morfologie trombocytů (MCV)
- agregace
- imunofenotypizace
- elektronová mikroskopie
- DF 3

Vyšetření destiček na flowcytometru

Glykoproteiny:

- **IIIa** = CD 61
- **IIb** = CD 41
- **Ib α** = CD 42b
- **IX** = CD 42a
- **IV** = CD 36
- **Ia** = CD 49b
- **Ila** = CD 29

Markery aktivace:

- * P-selectin = CD 62P
- * lysozomy = CD 63
- * neoepitopy GPIIb/IIIa:
 - = PAC-1
 - = LIBS

Imunologické stanovení počtu destiček (CD41)

Retikulované trombocyty (obarvení mRNA)

Defekty primární hemostázy - cévní stěny (dědičnost autosomálně dominantní)

- **Hemangiomy** (Kasabach-Merritt syndrom)
- **Telangiektázie** (Rendu-Osler-Weber syndrom = HHT) (AD)
- **Ehler-Danlos syndrom (AD)**
 - **cévní fragilita**, hyperelastičnost, hypermotilita, prominující bulby, malý nos a rty
- **Marfanův syndrom (AD)**
 - dlouhé končetiny, prsty, aneuryzmata, subluxe čočky

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

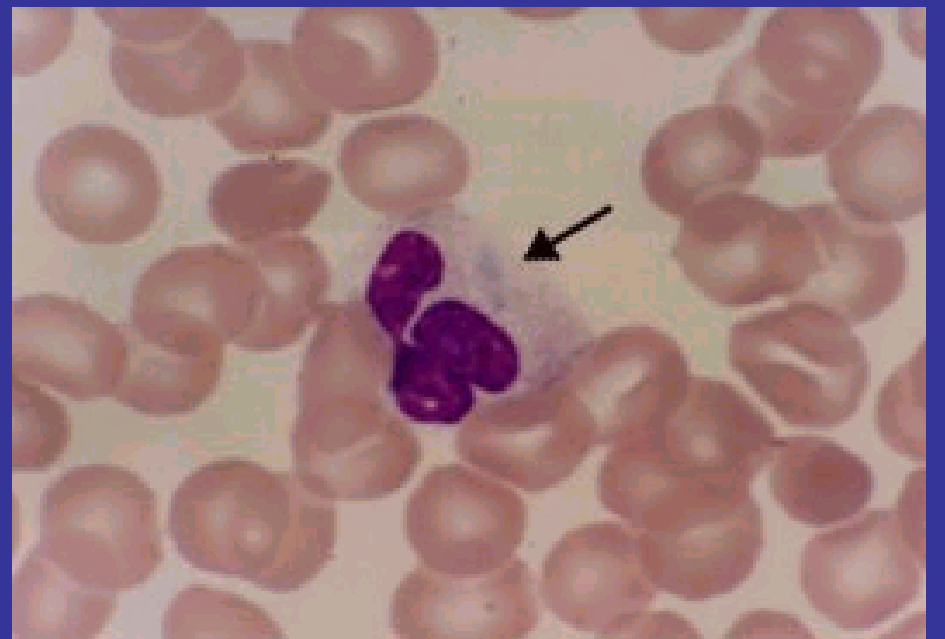
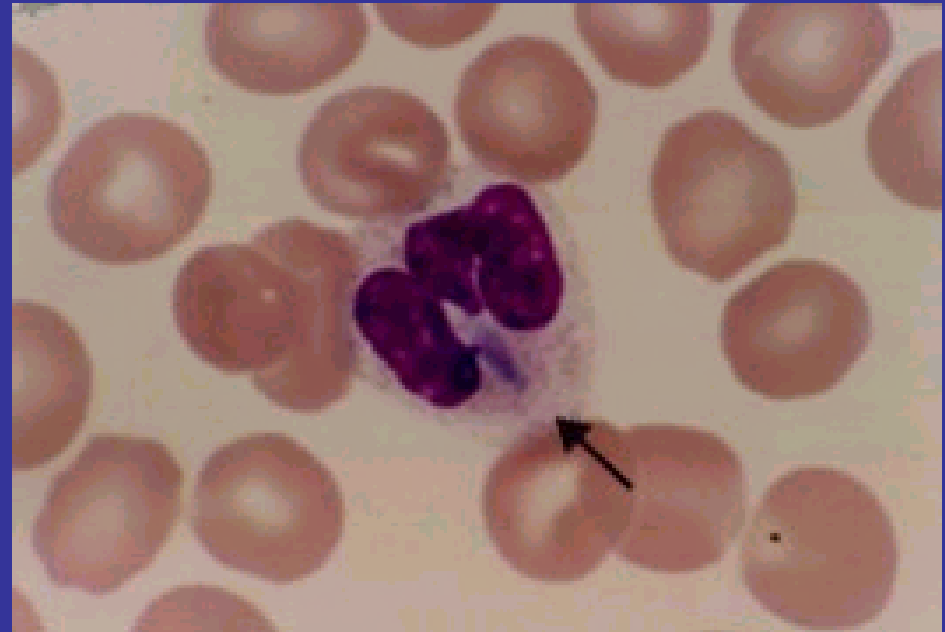
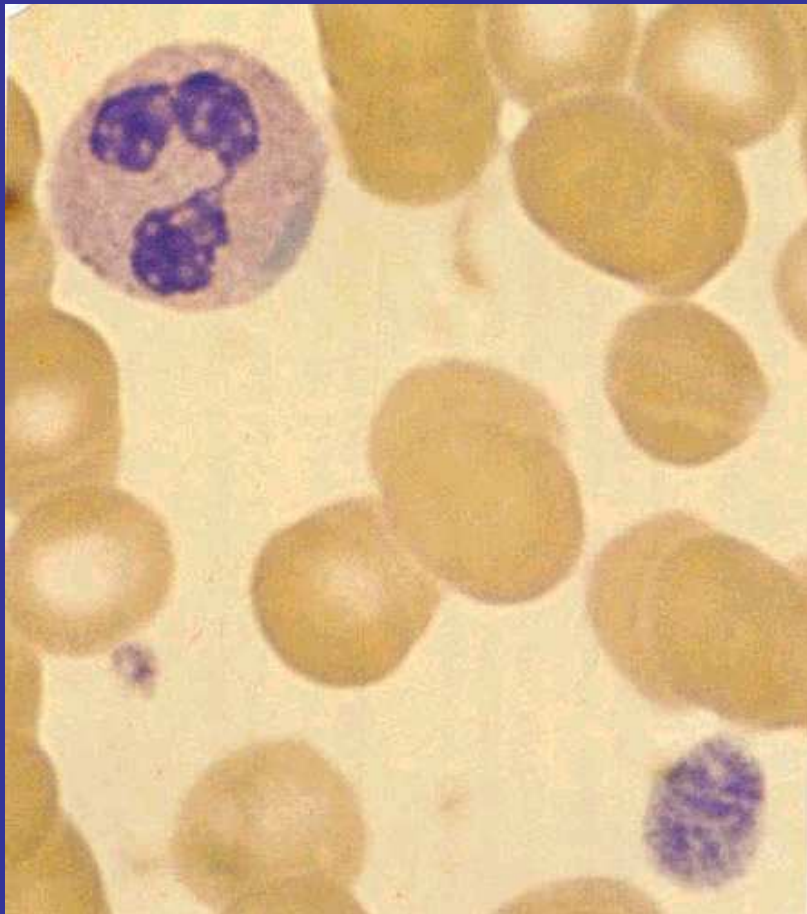
Hereditární makro - trombocytopenie I

- Bernard-Soulier (AR, fu – P: ristocetin)
 - defekt GPIb/IX/V
- Gray platelet sy (AD, fu – P: ADP, kolagen, trombin)
 - α granula malá, prázdná, vakuolizace MGK, myelofibroza
- Destičkový typ von Willebrandovy choroby (AD, fu – P)
 - agregace po ristocetinu $< 0,5 \mu\text{g/ml}$
 - agregace po vWF bez ristocetinu (dif. dg. M.vW 2B)
 - defekt GP Ib
- Montreal sy (AD, fu – P: trombin)
 - defekt proteinázy akt. Ca^{++} (calpain) - fu v cytoskeletu
 - samovolná agregace
- Hereditární makrotrombocytopenie (AD, fu – N)
- Hereditární makrotrombocytopenie (AR, fu–P:epinef.,ARA)
 - defekt GP Ia, Ic, IIa
 - defekt mitrální chlopně

Hereditární makro - trombocytopenie II mutace MYH9 – gen pro nesvalový myosin IIa porucha distribuce uvnitř buněk myosinu a tubulinu

- **May-Hegglin anomálie** (AD, fu - N)
 - Döhleho inkluze leukocytů (1 v buňce)
- **Epstein sy** (AD, fu – P: ADP, kolagen)
 - zanoření GP Ib/IX/V
 - glomerulonefritis, hluchota
- **Fechtner varianta** (AD, fu – N)
 - více leukocyt. inkluzí (dif. dg. M-H, CH-H)
 - glomerulonefritis, hluchota, katarakta
- **Sebastian varianta** (AD, fu – N)
 - více leukocyt. inkluzí
 - bez přidruženého defektu

Döhle-like inclusions + makrotrombocyt



Hereditární makro - trombocytopenie III

- **Paris-Trousseau sy + Jacobsen sy** (AD, fu – N)
 - defekt protoonkogenů Fli-1, Ets-1(11q23) funkce v angiogenezi a hematopoeze
 - jen 10% trombocytů je větších
 - v 15% trombocytů velká červená α -granula
 - mikroMGK, zmnožení MGK
 - ment. retardace, vady srdce, obličej (Jacobsen)
- **Velokardiofaciální sy** (AD/R, fu – P: ristocetin)
 - delece (22q11) – defekt GPIIb β (CGS gen)
 - trombocyty $> 100 \times 10^9 / l$
 - vady srdce, rozštěp patra, porucha učení, hypoparatyreoza, insuficience thymu

Hereditární makro - trombocytopenie IV

- makrotrombocytopenie s defektem GPIV
(AD, fu – hyperagregace ADP, kol., ristocetin, epi)
 - defekt glykosylace GPIV
 - trombocytopenie 45×10^9 /l až norma
- makrotrombocytopenie s defektem destičkových GP a mitrální insuficiencí
(AR – Puerto Rico, fu–P: ADP, ARA, trombin)
 - defekt GP Ia, Ic, IIa
 - trombocytopenie $50-60 \times 10^9$ /l

Hereditární makro - trombocytopenie V

- **X-vázaná trombocytopenie s dyserythropoezou**
(fu – P: ristocetin)
 - mutace GATA-1 genu, porucha syntézy globinu
 - anemie různého stupně
 - trombocytopenie $10-40 \times 10^9 /l$
 - Th: SCT
- **Hyperexprese glykoforinu A** (AD, fu – N)
 - jedna rodina
 - lehká trombocytopenie $50-120 \times 10^9 /l$

Hereditární normo - trombocytopenie I amegakaryocytární

- TAR – trombocytopenie s aplázií radia (AR, fu – P: kolagen, epinefrin)
 - vysoký TPO, normální jeho receptor c-mpl
- kongenitální amegakaryocytární trombocytopenie s radio-ulnární synostozou CTRUS (AD, fu - ?)
 - mutace genu HOXA11 ⇒ defekt regulačního proteinu hematopoezy a vývoje kostí
- kongenitální amegakaryocytární trombocytopenie (AR, fu - ?)
 - těžká trombocytopenie
 - progrese do pancytopenie ve II. dekádě
 - mutace genu c-mpl pro receptor trombopoetinu
 - Th: SCT

Hereditární normo - trombocytopenie II

- Fanconiho anemie (AR, fu - ?)
 - cytopenie, pigmentace, hypoplasie – skeletu, očí, ledvin, mentální retardace
 - instabilita chromozomů (minim. 5 genů)
- Alport sy (normotrombocyty, AD, fu – P: ADP, kolagen)
 - mutace kolagenu IV
 - glomerulonefritis, hluchota
- Quebec sy (AD, fu – P: především po epinefrinu)
 - degradace obsahu α granulí proteázou - neurčena
 - granula zachována
 - i normální počet trombocytů

Hereditární normo - trombocytopenie III

- dědičná trombocytopenie s predispozicí k AML
(AD, fu- N/P: kolagen, epinefrin)
 - defekt genu CBFA2 (AML1)
 - TH: SCT (vyloučit u sourozeneckých dárců)
- trombocytopenie s vazbou na chromosom 10
(AD, fu - N) - trombocytopenie 30-110 x10⁹ /l
 - mikroMGK
 - susp. mutace v genu kinázy FLJ14813
- famil. trombocytopenie (AD, fu- N/P: kolagen, epinefrin)

Hereditární normo – trombocytopatie I

Glanzmannova trombastenienie (AR):

- patol. retrakce
 - norm. adhezivita
 - typ I: - defekt FBG v α gr. - GP IIb/IIIa < 5%
 - II: - norm. FBG v α gr. (norm. retr.) - GP IIb/IIIa > 10%
 - III: - GP IIb/IIIa přítomen, funkční defekt
- Scott syndrom: (AR)
 - porucha transportu PS ze vnitřní na vnější stranu
 - patol DF3, KT, snížení vazby FVa, Xa
 - Defekt α adrenergního receptoru
 - patol. agregace po epinefrinu

Hereditární normo - trombocytopenie II

Defekt δ granulí: (fu - P: kolagen, epinefrin, ARA \pm , ADP \pm)

- Heřmanský-Pudlák (AR)
 - HPS protein – fu při vzniku organel, defekt lysozomů
 - **okulokut. albinismus**, pigment v makrofázích
 - plicní fibroza, střevní onem.
- Chediak-Higashi sy (+trombocytopenie) (AR)
 - CHS protein – hydrofobní, fu v membránách, lysozomy
 - okulokutánní albinismus, infekty, lymfoproliferace
 - **Chediak-Higashi granula POX pozit**

Hereditární mikro - trombocytopenie

- Wiskott-Aldrich (XR, fu – P: ADP, kolagen, trombin)
 - defekt WASP - přenos signálu IC
 - regulace cytoskeletu
 - lymfopenie až od 6 let
 - ↓ IgM ↑ IgA, IgE
 - MPV 3,8 – 5,0 fl (7,1 – 10,5) Ø 1,8 +- 0,12 µm (2,3 +- 0,12)
 - 231 mutací
 - přežití 3,5 - 11 let
 - úmrtí: - 44% infekty - 26% malignity - 23% krvácení

Hereditární trombocytopatie

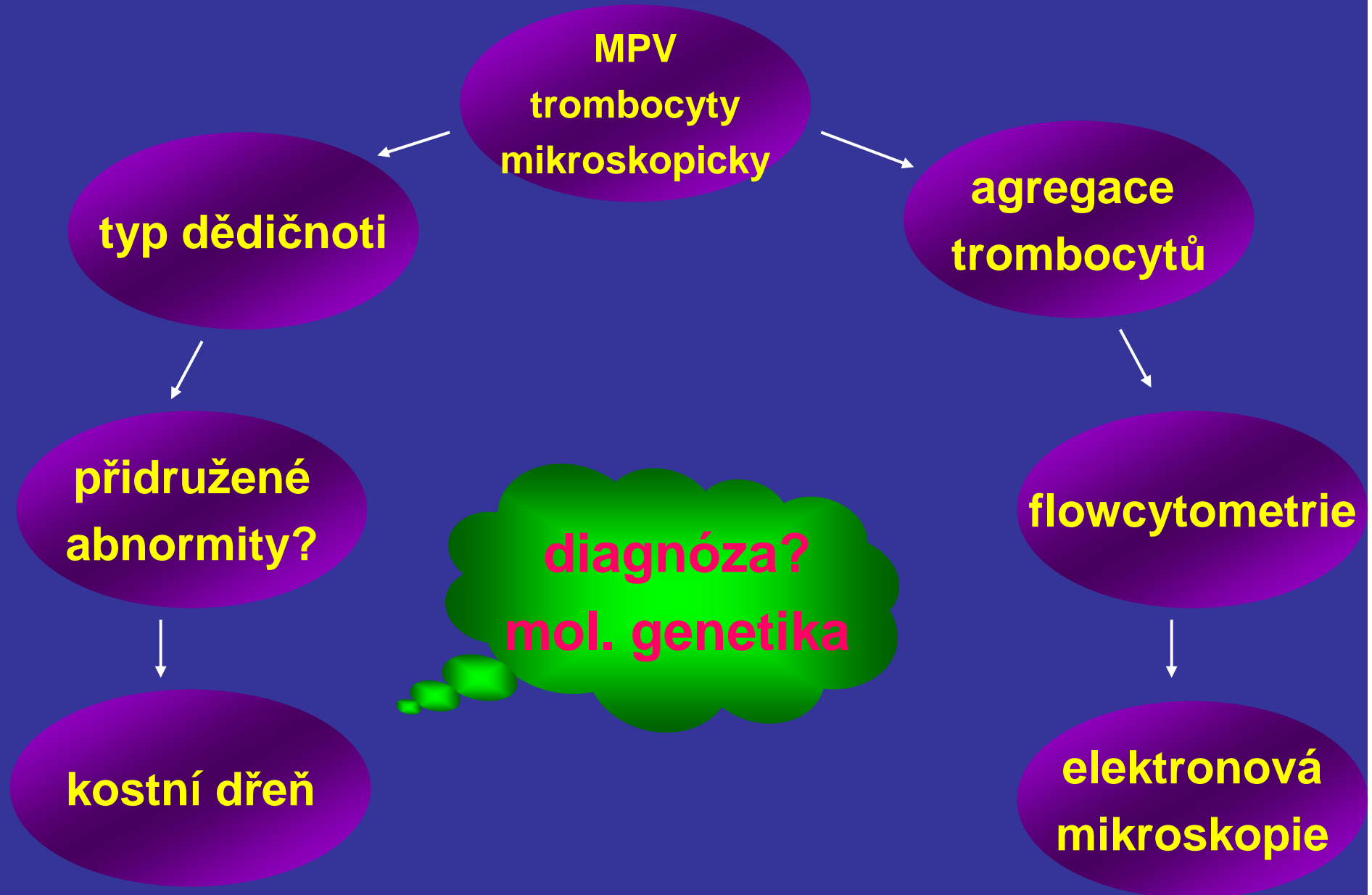
Defekt:

- membrány: Bernard-Soulier, Glanzmann, dest. typ vWCh,
- δ granulí: Wiskott-Aldrich, Heřmanský-Pudlák, Chediak-Higashi sy
- α granulí: Gray platelet sy, Quebec sy
- enzymů: COX, LPO, TXS
- signální defekty: mobilizace ARA, Ca, aktivace G proteinu, fosforylace

Porucha:

- adheze
- aktivace
- sekrece
- agregace
- prokoagulace

Hereditární trombocytopenie



Získané trombocytopenie:

zvýšený zánik v periférii na podkladě protilátek

- autoproti látky:

- ITP: - imunokomplexy (akutní)

- protilátky (chronická)

- HIT II: proti komplexu PF4+heparin

- antifosfolipidový sy – protilátka proti β 2GP1, který se váže i na povrch trombocytů, může být trombocytopenie

- aloproti látky:

- » novorozenecká

- » potransfúzní

Získané trombocytopenie: **zvýšený zánik v periférii neimunitní etiologie**

- **hypersplenismus – redistribuce
(doprovází hepatopatie)**
- **DIC**
- **trombotické mikroangiopatie**
– TTP, HUS, MAHA
- **HIT I**
- **diluce**

Získané trombocytopenie: snížená produkce

- **toxické vlivy:**
 - chemické
 - léky (kombinace s protilátkami)
 - infekce (kombinace s protilátkami)
 - aplastická anemie (kombinace s protilátkami)
- **infiltrace dřeně malignitou:**
 - solidní TU, leukemie
 - lymfoproliferace (kombinace s protilátkami)
- **deficit folátů a B 12**

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 Fcg-IIa 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 ¹⁴C-serotoninu
 - cytoflowmetrie - IgG/M asociované s trombo
 - » - vysoká senzitivita, nízká specifita
- 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)

Terapie trombocytopenií / pení

- **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
- **trombopoetin a jeho analogy (kratší peptidy)**

Terapie trombocytopatií / peníí

- **podpůrná medikace:**
 - Dicynone
 - antifibrinolytika
 - venofarmaka
- **DDAVP**
 - přímá stimulace agregace a sekrece
 - nepřímo elevací vWF
 - trombocytopatie (ne u defektu GPIIb/IIIa)
- **allogenní transplantace krvetvorných buněk**
 - Wiskott-Aldrich sy
 - Fanconiho anemie
- **kortikoidy**
 - v indikovaných případech (ITP)

Trombocytóza

Získané:

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

Vrozené:

- extrémně vzácné