Hemoragické diatézy

Hemoragické diatézy = krvácivé choroby

- Jsou krvácivé stavy různé etiologie i patogeneze.
- Jejich společným projevem je zvýšená krvácivost – spontánní nebo nepřiměřená intenzitě podnětu či poranění
- K tomuto stavu může vést jakákoliv porucha hemostatických procesů.

Podle patogenetických mechanismů mohou být rozděleny na:

- vaskulopatie (poruchy cévní stěny)
- trombocytopenie a trombocytopatie (postižení destiček, a to jak funkce, tak počtu)
- koagulopatie (poruchy plazmatické koagulace)

Tyto 3 základní kategorie se dají ještě rozdělit na poruchy vrozené (kongenitální, hereditární) a získané.

1. VASKULOPATIE

Vaskulopatie jsou poruchy a onemocnění cévní stěny způsobující snížení její mechanické odolnosti vůči silám na ni působícím. Cévní stěna tak snáze praská i při mírném násilí působícím na tkáň nebo i vlivem krevního tlaku. Této skutečnosti využívá test Rumpel-Leedeho (viz praktická cvičení – skripta), který je při vaskulopatiích pozitivní.

A. Vrozené

Hereditární hemoragická teleangiektazie (M. Rendu-Osler-Weber)

- vzácná, autozomálně dominantní (AD), manifestní především v dospělosti
- dysplazie pojiva v kapilární stěně vede ke vzniku teleangiektazií (rozšířenin drobnějších distálních větví cévního řečiště) ve sliznici úst, nosu a na kůži obličeje
- příznaky z ruptury teleangiektazií - profúzní spontánní krvácení z nosu (epistaxe) a z GIT

Ehlersův-Danlosův syndrom

- postižení perivaskulární tkáně (kolagen) – vede k těžkému krvácení; 6 hlavních typů podle lokalizace příznaků

Syndrom Hippel-Lindau

- defekty cévní stěny lokalizovány v retině

Marfanův syndrom

- autosomálně dominantní dědičnost, mutace genu na 15. chromozomu, defektní tvorba pojivového proteinu fibrilin1, který je důležitý pro stavbu elastických vláken
- pacienti mívají vysokou postavu, dlouhé tenké končetiny, dlouhé prsty (arachnodaktylie). Dochází k dislokaci čočky (ectopia lentis). Nebezpečné jsou anomálie srdce a cév (prolaps mitrální chlopně,

aneurysma aorty, dilatace aorty s regurgitací). Ruptura aneurysmatu aorty je pak často příčinou smrti

B. Získané

Avitaminóza C (kurděje, skorbut)

- vitamin C – důležitý kofaktor pro tvorbu kolagenu
- postižení sliznice, hlavně velmi malých cév – gingivální, subperiostální krvácení, perifolikulární na končetinách, někdy i rozsáhlejší (sugilace)
- u novorozenců a velmi malých dětí může dojít k destrukci růstových chrupavek v kosti, poruše pohyblivosti končetin – tato varianta nedostatku vitaminu C se nazývá Möllerova-Barlowova choroba

Anafylaktoidní purpura (Henoch-Schönleinova)

- patří do skupiny vaskulitid, krvácení je pouze jedním z mnoha různých symptomů
- tvorba imunokomplexů jako následek antigenní odpovědi na infekci (typicky streptokok) vede ke zvýšení permeability cévní stěny
- onemocnění většinou dětského věku a dospívání, časté recidivy

Vaskulitidy při virových a bakteriálních infekcích

- etiologie virová (enteroviry, rubeola, varicela), bakteriální (streptokoky)
- někdy závažný průběh, možný podíl konzumpční koagulopatie (DIC)

Senilní purpura

- snížení kvality cévní stěny u starých lidí
- postupná atrofie kůže spolu s degenerativními změnami cévní stěny, více u lidí s nutričním deficitem (alkoholici)

Steroidní purpura

- vzniká důsledkem bílkovinného katabolizmu, úbytek pojiva při hyperkortikalismu
- nejčastěji iatrogenně – dlouhodobá terapie glukokortikoidy, Cushingův syndrom

2. TROMBOCYTOPENIE A TROMBOCYTOPATIE

Jedná se o poruchy způsobené poklesem počtu destiček (= trombocytopenie) nebo jejich porušenou funkcí (= trombocytopatie); někdy se může jednat o kombinaci obou stavů. Příznaky jsou stejné nebo velmi podobné – petechiální krvácení do kůže, purpury, hematomy. Projevy krvácení do sliznic – epistaxe, gingivální krvácení, menoragie, enteroragie, hematurie aj.; prognosticky nejzávažnější je krvácení do CNS.

A. trombocytopenie

Normální koncentrace trombocytů v krvi je 150 – 300 x 10^9/l. Zvýšené krvácení se může projevit při poklesu pod 100 x 10^9/l. Závažné projevy bývají však až při výraznějším poklesu (pod 50 nebo dokonce až pod 20 x 10^9/l).

Trombocytopenie vznikají při nepoměru mezi novotvorbou a zánikem destiček. Jsou většinou získané, vzácně vrozené.

Aa/ Trombocytopenie ze snížené tvorby: aplazie (nebo hypoplazie) megakaryocytů, buď izolovaná nebo častěji v rámci útlumu myeloidní řady

- etiologie – ionizující záření, virové infekty, infiltrace dřeně tumorem (leukemie, metastázy), toxické látky, fibróza u myeloproliferace
- trombocytopenie s normálním (i zvýšeným) počtem destiček ve dřeni – ty jsou většinou morfologicky změněny; megaloblastové anémie, myelodysplastický syndrom aj.

Ab/ Trombocytopenie ze zvýšeného zániku: patogenetický mechanizmus je většinou imunologický

Imunitní trombocytopenie (M. maculosus Werlhofi)

- většinou idiopatická forma (primární)
- asi u 20% sekundární – virové a bakteriální infekty, tumory, systémová onemocnění
- akutní forma (v dětství, krvácivé projevy se projeví v řádu hodin)
- chronická forma (v dospělosti)

Polékové trombocytopenie

- tvorba imunokomplexů – sulfonamidy, chinidin, složky potravy

Potransfuzní trombocytopenie

- důsledek inkompatibility povrchových antigenů trombocytů

Neonatální aloimunitní trombocytopenie

- důsledek antigenní inkompatibility destiček mezi matkou a plodem; protilátky tvořené matkou procházející placentou vedou k destrukci trombocytů plodu

Konzumpční trombocytopenie

- důsledkem spotřebování destiček během tvorby mikrotrombů v periferii (nejčastěji v rámci DIC – viz dále)

Trombotická trombocytopenická purpura (Moschcowitz)

- mnohočetná tvorba mikrotrombů, predilekčně v CNS a ledvinách
- etiopatogeneticky jde o vrozený (AD) nebo získaný (autoprotilátky) deficit depolymerázy vWF (von Willebrandova faktoru), není zde aktivace koagulační kaskády (dif. dg. DIC)
- krvácivé projevy, hemolytická anemie, horečka, neurologické příznaky

Hemolyticko – uremický syndrom

- epidemická forma – v dětském věku; reakce na toxin E. coli – kapilarotoxický, predilekčně v ledvinách, začíná jako krvácivá gastroenteritida, později selhání ledvin
- sporadicky u dospělých, chronické ledvinné selhání

Ac/ Trombocytopenie ze zvýšených ztrát a sekvestrace

- velké krvácení, polytraumata, velké chirurgické výkony s využitím mimotělního oběhu (destičky ulpívají na povrchu umělých materiálů)
- větší podíl destiček zadržených mimo cirkulaci (splenomegalie a hypersplenismus různého původu, např. při portální hypertenzi)

B. trombocytopatie

= funkční poruchy destiček při jejich fyziologickém počtu (v kombinaci s trombocytopenií pak i při sníženém počtu), vrozené i získané

Ba/ vrozené

- **defekty povrchové membrány** destiček, důsledkem je porucha adheze (Bernard-Soulierův syndrom) nebo agregace (Glanzmannova trombastenie)
- **poruchy ireverzibilní agregace** (příčina různá – např. porucha cyklooxygenázy, tzv. aspirinový typ)

Bb/ získané (častější, u řady patologických stavů vznikají sekundární poruchy destičkových funkcí)

- **myeloproliferativní onemocnění, myelodysplastický syndrom**
- **chronická ledvinná onemocnění s uremií**
- **hepatopatie**
- **léky** – nesteroidní antiflogistika a antirevmatika (kys.acetylsalicylová, ibuprofen aj.) – inhibice cyklooxygenázy a snížení syntézy tromboxanu = antiagregační účinek těchto léků

3. KOAGULOPATIE

Porucha hemostázy je způsobena deficitem koagulačních faktorů nebo jejich funkční abnormalitou.

A. Vrozené koagulopatie

Hemofilie

- gonozomálně recesivní porucha s deficitem faktoru VIII (hemofilie A) nebo IX (hemofilie B)
- lokalizace poruchy na chromozomu X – choroba se manifestuje u mužů, ženy jsou přenašečky
- pozitivní rodinná anamnéza u cca 70 % nemocných, u 30 % jsou příčinou spontánní mutace
- typické je krvácení do kloubů (predilekčně kolenní a loketní) a svalů, méně často do GIT, urogenitálu a CNS (těžké formy)
- pro diagnostiku důležité stanovení hladin faktorů, analýza genů
- základem terapie je substituce příslušného faktoru, dříve (nebo jako první pomoc) byla nutná transfúze čerstvé krve nebo zmražené plazmy (vzhledem ke krátkému poločasu faktorů)
- vzácná hemofilie C (defekt faktoru XI) je autosomálně recesivně dědičná. Klinické projevy bývají spíše lehčí a omezují se na zvýšené krvácení při větších poraněních a při operacích, u žen pak silnějším menstruačním krvácením

Von Willebrandova choroba

- patří mezi nejčastější hereditární koagulopatie
- kvantitativní něco kvalitativní deficit vWF (plazmatický glykoprotein s funkcí stimulace adheze destiček k endotelu a stabilizace faktoru VIII)
- většinou AD mutace genu kódujícího množství a strukturu vWF, těžké formy jsou AR
- krvácení do sliznic, GIT, spontánní epistaxe, menoragie
- někdy jako první příznak zvýšené krvácení po extrakci zubu
- základem terapie je substituce vWF a faktoru VIII (koncentráty)

Deficity ostatních koagulačních faktorů

- I (fibrinogen), II (protrombin), V, VII, X, XI (hemofilie C), XII, XIII – buď samostatně nebo vzácně v kombinaci
- většinou AR dědičnost, krvácení různé lokalizace a intenzity
- mohou být i sekundární – hepatopatie, intoxikace dikumaroly, malabsorpce vit. K

B/ Získané koagulopatie

Hypovitaminoza K

- etiologie – hepatopatie, obstrukce žlučových cest, porucha vstřebání vit. K ve střevě, iatrogenně následkem delší ATB terapie (sterilizace GIT)
- patogeneticky se jedná o poruchu syntézy vitamin K – dependentních faktorů (II, VII, IX, X, protein C a S), důsledkem je omezená vazebná schopnost pro Ca^{2+}, a tedy porucha jejich funkce
- základem terapie je substituce vitaminu K a příslušných koagulačních faktorů. Je třeba si uvědomit, že po podání dostatečného množství vitaminu K se teprve začnou funkční srážecí faktory vytvářet a normalizace srážlivosti se vrací postupně. Proto je v akutní situaci nezbytné podání přímo K-dependentních faktorů (nebo čerstvé plazmy, která je obsahuje)

Cirkulující antikoagulační protilátky

- specifické inhibitory (Ig G), potlačující aktivitu příslušného koagulačního faktoru
- nejčastěji proti faktoru VIII, méně IX
- u pacientů s hemofilií A jako reakce na substituční terapii, u žen po porodu, u autoimunitních (kolagenózy) a nádorových chorob

Syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC)

- komplexní porucha homeostázy a fyziologického stavu fluidity krve, kdy hlavním důsledkem je na jedné straně **masivní tvorba trombů**, které blokují mikrocirkulaci nejrůznějších orgánů, na straně druhé **krvácivý stav** daný spotřebováním (konzumpcí) koagulačních faktorů (často též trombocytů – viz výše) a aktivací fibrinolýzy

- **zásadní etiologické faktory jsou:** těžké infekce (bakteriální sepse s produkcí endotoxinů, méně virové), komplikace těhotenství a porodu (mrtvý plod, septický potrat, embolizace plodové vody), polytraumata (crush sy, rozsáhlé popáleniny), malignity, imunodeficience
- **patogenetické mechanizmy:** aktivace hemostázy zevní nebo vnitřní cestou, často komplexní; nekontrolované uvolňování tkáňového faktoru (nebo aktivace endotelu, který se stává trombogenním) při výše zmíněných stavech způsobí rozvrat celého systému
- mnohočetná mikrotrombotizace prakticky ve všech orgánech vede k jejich ischemii, současná konzumpce destiček a faktorů srážení ke krvácivým projevům (petechie, sugilace, krvácení do GIT, urogenitálu, kolem kanyl – prakticky kamkoliv)
- klinický obraz (latentní nebo manifestní) závisí na schopnosti organizmu tyto změny kompenzovat a na rozvoji orgánových komplikací (akutní selhání ledvin, jater, šoková plíce, insuficience nadledvin aj.)
- základem terapie je jednak identifikace a léčba vyvolávajícího patologického stavu, dále pak substituční a antikoagulační strategie