Hemoragické diatézy (krvácivé choroby)

Hemoragické diatézy

= vyšší tendence, dispozice ke krvácení

= patologické stavy projevující se spontánním krvácením nebo intenzivnějším krvácením při poranění nebo operaci

Krvácení

- zevní, vnitřní (do tkání, do tělních dutin)
- tepenné, žilní, kapilární
- masivní (akutní), chronické

Následky

→ ztráta cirkulující tekutiny → hypovolemie → šok

→ ztráta železa → sideropenická anemie

→ komprese orgánů, zánět...(vnitřní krvácení)

- intrakraniální krvácení → destrukce mozkové tkáně, nitrolební hypertenze, obstrukce likvorových cest (hydrocefalus)
- srdeční tamponáda → diastolická dysfunkce srdce
- hemoperitoneum → organizace hematomu → srůsty
- hemothorax → restrikční porucha ventilace, srůsty
- hemarthros → omezení rozsahu pohybu v kloubu

Původ krvácení

- Poškození cévní stěny násilím působícím z vnějšku (ostré, tupé)
- Poškození cévní stěny tlakem krve

+ oslabení cévní stěny + poruchy hemostatických mechanismů

Původ vnitřního krvácení, krvácení do dutin a dutých orgánů:

- penetrující poranění
- tupá poranění (silný úder, náraz, pád)
- krvácení do GIT: jícnové varixy, žaludeční vředy, nádory GIT
- ruptura aneurysmatu (aneurysma aorty!)

Hemostatické mechanismy

Primární hemostáza

- Reakce cévní stěny
- Reakce trombocytů (adheze, agregace, degranulace)

Sekundární hemostáza

- Koagulace

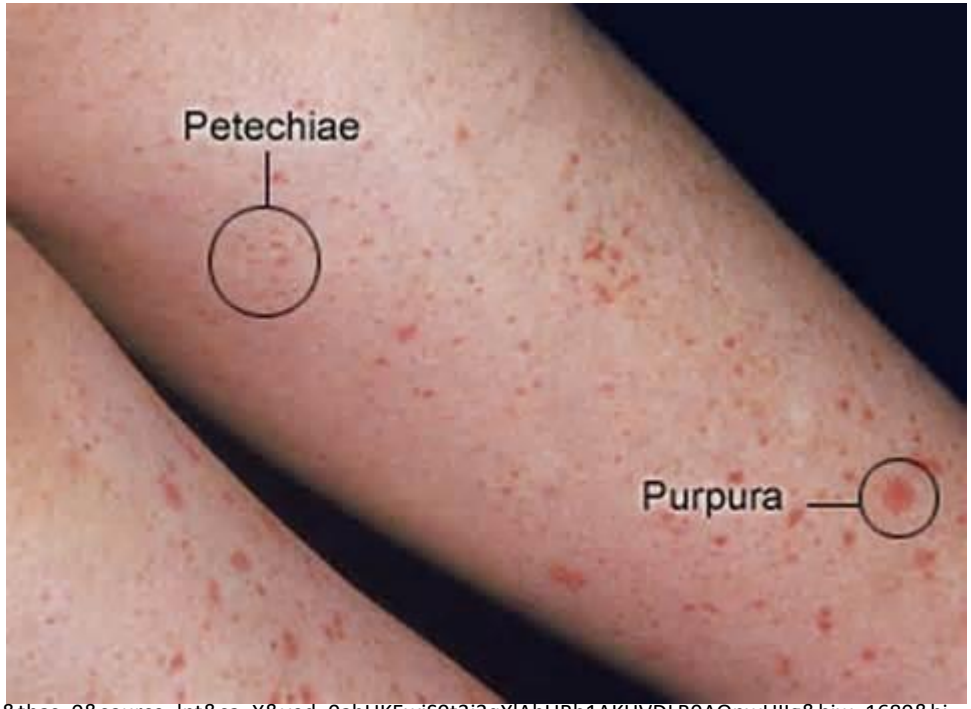
Příčiny krvácivých stavů:

- Poruchy cévní stěny – zvýšená fragilita cév
- Poruchy trombocytů (trombocytopenie, trombocytopatie)
- Poruchy koagulačních faktorů

Poruchy cévní stěny

- Působí menší hemoragie (petechie, purpura – purpurové tečky, skvrny) na kůži nebo sliznicích
- Může nastat větší krvácení do kloubů, svalů, krvácení z nosu (epistaxe), do GIT, hematurie…

dědičné x získané



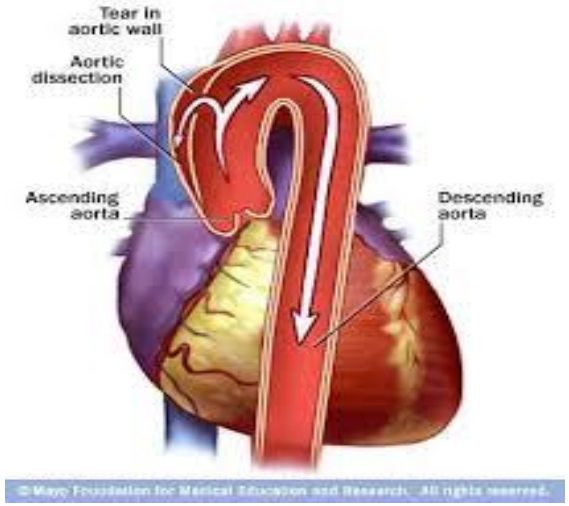
https://www.google.cz/search?q=petechiae+purpura&tbm=isch&tbas=0&source=lnt&sa=X&ved=0ahUKEwiS0t3j3qXlAhUBb1AKHVDLB0AQpwUIIg&biw=1680&bih=932&dpr=1#imgrc=kafk5JoSa_GFoM:&spf=1571399379827

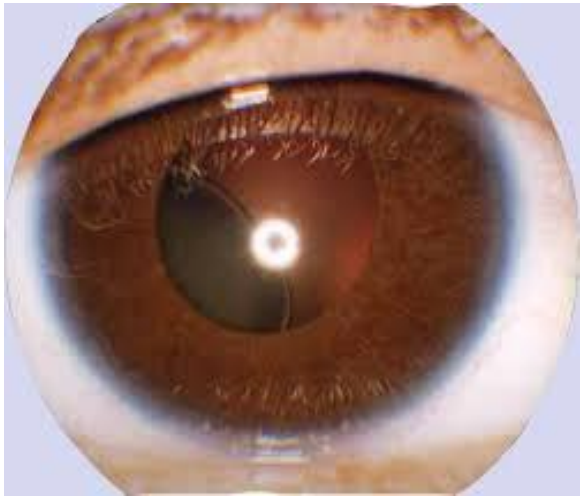
Dědičné poruchy cévní stěny
Marfanův syndrom

- incidence 5/10 000
- dědičná porucha pojivové tkáně (AD)
- mutace v genu FBN1 pro protein pojivové tkáně fibrilin 1 (elastická vlákna)
- vysoká postava, dlouhé končetiny, dlouhé tenké prsty (arachnodactylie)
- komplikace: defekty srdečních chlopní a aorty, dural ektazie dury, ectopia lentis – subluxace oční čočky, spontánní pneumotorax

  Disekce aorty!

Dědičné poruchy cévní stěny
Marfanův syndrom





https://en.wikipedia.org/wiki/Marfan_syndrome

Dědičné poruchy cévní stěny

Hereditární hemoragická teleangiektázie - m. Rendu-Osler-Weber

- AD dědičnost
- poruchy pojiva cévní stěny
- dilatované, kroucené cévy, arteriovenózní malformace
- na rtech, bukální sliznici, krvácení do GIT, hematurie
- A-V zkraty v plicích → hypoxemie

Ehlers-Danlosův syndrom

- skupina poruch pojivové tkáně (narušená tvorba kolagenu)
- purpura, hyperextenzibilita kloubů a kůže

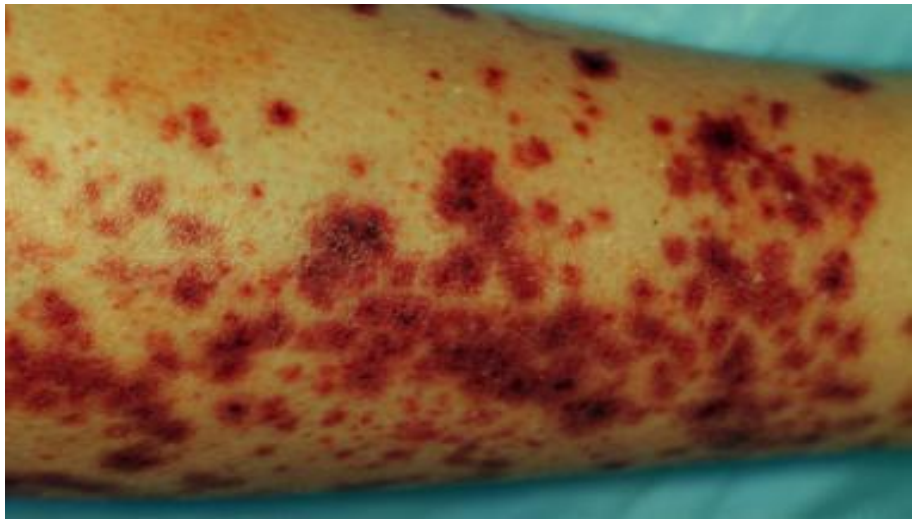
Získané poruchy cévní stěny
Avitaminóza C - kurděje (skorbut)

- chronický nedostatek vit. C (špatná výživa)
- narušená hydroxylace prolinu na hydroxyprolin (součást kolagenu)
- krvácení ze sliznic (krvácení z dásní), uvolnění zubů

https://www.google.cz/search?biw=1680&bih=932&tbm=isch&sa=1&ei=y8GyXcOLAYWNrwSis5yoCA&q=scorbut+petechie&oq=scorbut+petechie&gs_l=img.3...110477.119007..119320...2.0..0.72.1189.19.....0....1..gws-wiz-img.....0..0j0i30j0i67j0i19j0i30i19.hFofVwhYXH0&ved=0ahUKEwiDnbDsjbflAhWFxosKHaIZB4UQ4dUDCAY&uact=5#imgrc=z3l82RGpYlPBWM:&spf=1571996227257

Získané poruchy cévní stěny
Henoch-Schönleinova purpura

- anafylaktoidní purpura
- systémová autoimunitní vasculitida
- ukládání imunokomplexů obsahujících protilátky IgA v kůži a ledvinách
- zvýšení permeability cévní stěny
- zejména u dětí a dospívajících (často po infekci beta hemolytickým streptokokem)



https://www.google.cz/search?biw=1680&bih=932&tbm=isch&sa=1&ei=p6epXajTN4PcwAKltJPwBA&q=henoch+schonlein+purpura&oq=henoch&gs_l=img.1.0.0l8j0i30l2.44355.46454..48902...0.0..0.71.354.6.....0....1..gws-wiz-img.....0..0i67j0i131j0i3._jVOOpMAVes#imgrc=wGMYyaiSUIIjaM:&spf=1571399641724

Získané poruchy cévní stěny

Senilní purpura: s věkem klesá kvalita tkání podporující cévní stěnu, zejména na dorsech rukou a dorsální straně předloktí

https://www.google.cz/search?biw=1680&bih=932&tbm=isch&sa=1&ei=2aepXfe3LovRwQK0_Lv4Cw&q=senile+purpura&oq=senile&gs_l=img.1.0.0i19l10.97461.99476..101450...0.0..0.76.348.6.....0....1..gws-wiz-img.....0..0i67j0j0i3j0i131j0i30.F9akI-X__Xw#imgrc=eLdHpr_UKTGo9M:&spf=1571399744172

Steroidní purpura: důsledek zeslabení pojivové tkáně dlouhodobým působením glukokortikoidů

Řada **infekcí** (spalničky, spála, bakteriální exotoxiny) spouští poškození cévní stěny

Rumpel-Leede test

- detekce vaskulopatií

1) Změřit systolický a diastolický krevní tlak
2) Vypočítat SAT

$$SAT = 1/3\ ST + 2/3\ DT$$

3) Manžetu tonometru ponechat na paži při hodnotě STA po 10 min
4) Uvolnit manžetu
5) Vyšetřit přítomnost petechií na předloktí

- Semikvantitativní hodnocení (0, +, ++, +++)

Hemoragické diatézy z destičkových příčin

- trombocytopenie = snížený počet destiček
- trombocytopatie = porucha funkce destiček (adheze, agregace, degranulace)
- kombinace obou

Snížený počet trombocytů - trombocytopenie

- normální počet: 150 000 - 300 000/µl
- pod 100 000/µl → klinicky manifestní trombocytopenie
- pod 20 000/µl – riziko spontánního krvácení – do kůže a sliznic, GIT, močového systému, CNS…
- pod 5 000/µl – extrémní riziko spontánního krvácení!

Příčiny thrombocytopenií

- snížená produkce destiček
- zkrácené přežívání destiček (ztráty)

Snížená produkce destiček

- generalizované poruchy kostní dřeně – aplastická anemie, leukemie, diseminovaná malignita, myelofibróza…
- cytotoxické látky (vč. léků), nedostatek vit. B12 nebo kys. listové, ozáření (vč. terapeutického), alkohol - jaterní cirhóza (nízká hladina trombopoetinu)

Zkrácené přežívání destiček

Imunitní mechanismy: ITP (idiopatická trombocytopenická purpura) – akutní x chronická

- destrukce destiček autoprotilátkami třídy IgG (zkřížená reakce s virovými antigeny) - často následuje po virových infekcích
- opsonizované destičky jsou náchylné k fagocytóze
- Imunitní mechanismus též u SLE (systémový lupus erythematosus)

Neimunitní destrukce destiček – mechanicky (umělá srdeční chlopeň)

Zkrácené přežívání destiček
Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

- protilátky inhibující enzym *von Willebrand factor-cleaving protease* → snížená eliminace von Willebrandova faktoru (vWF)
- → **spontánní adheze a agregace destiček**, trombocytopenie, hemolytická anemie (mikroangiopatická hemolytická anemie)
- Destičky jsou spotřebovávány tvorbou trombů, což snižuje jejich počet v cirkulaci

Poruchy funkce destiček - **trombocytopatie**

Vrozené

- AR porucha membránového glykoproteinového komplexu Ib-IX, porucha **adheze** destiček (Bernard-Soulierův syndrom)
- AR porucha **agregace** destiček – porucha glykoproteinu IIb-IIIa (Glanzmannova trombastenie)
- Chediak-Higashiho syndrom: AR porucha **degranulační** funkce destiček

Získané

- Acetylsalicylová kyselina nebo jiné nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID) - ireverzibilní inhibitory enzymu cyklooxygenázy (COX), který je nezbytný pro syntézu tromboxanu A2 a prostaglandinů – snížená **agregace** destiček (využití k prevenci trombózy)!

Von Willebrandova nemoc

- kvantitativní nebo kvalitativní defekt vW faktoru (nosič faktoru VIII, působí jako spojka mezi destičkami a endotelem): zhoršená adheze destiček, nestabilita faktoru VIII v plasmě
- dědičná (AD) x získaná (tvorba protilátek proti vW faktoru)

Koagulopatie

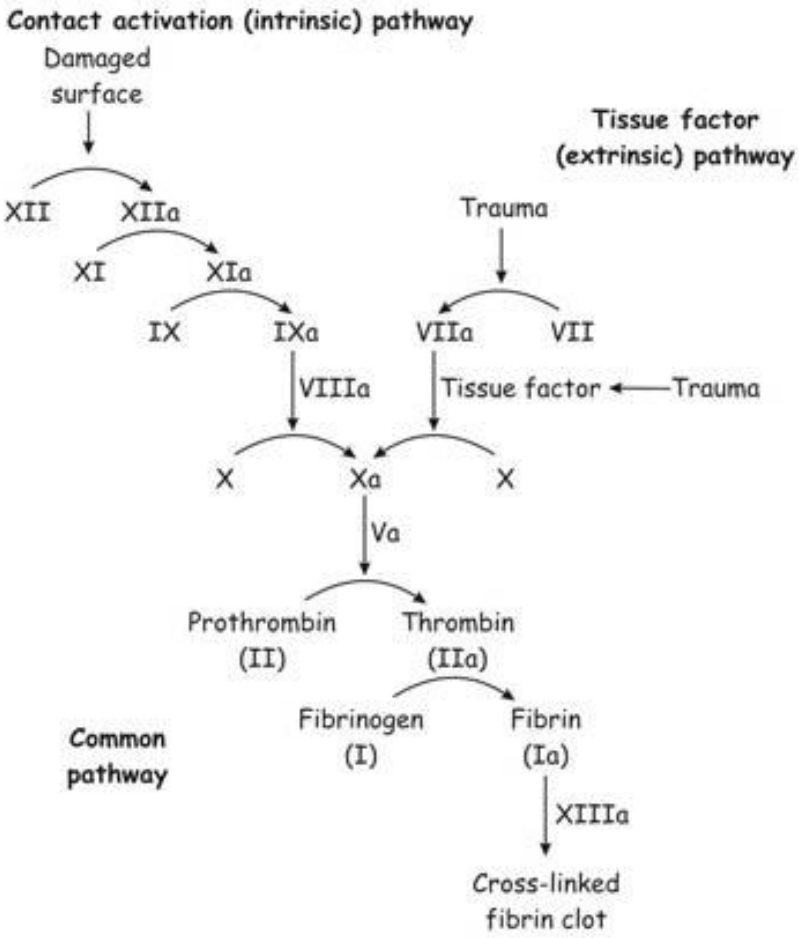
Krvácení se projevuje rozsáhlými poúrazovými hematomy, prodlouženým krvácením z ran, krvácením do gastrointestinálního a urogenitálního traktu, epistaxí, rozsáhlými hematomy ve svalech, retroperitoneu, mozku (prodloužené a opakované krvácení).

Hemarthrosis - krvácení do kloubů po relativně mírném násilí!

Petechie typicky **chybějí!**

Dědičné x získané poruchy

Hemokoagulační kaskáda



https://www.google.cz/search?q=hemokoagulace&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjekPSD57blAhU_AGMBHa6kDHIQ_AUIESgB&biw=1680&bih=932#imgrc=dd-8jGb7M6mdAM:&spf=1571985701934

Plasmatické srážecí faktory

Č.	Název faktoru	Funkce	Cesta
I	Fibrinogen	Přeměňován na fibrin	Společná
II	Protrombin	Přeměňován na trombin (enzym)	Společná
III	Tkáňový faktor (tromboplastin)	Kofaktor	Zevní
IV	Ca^{2+}	Kofaktor	Vnitřní, zevní, společná
V	Proaccelerin	Kofaktor	Společná
VI	= aktivovaný f. V		
VII	Prokonvertin	Enzym	Zevní
VIII	Antihemofilický faktor	Kofaktor	Vnitřní
IX	Christmasův faktor	Enzym	Vnitřní
X	Stuart-Prowerův faktor	Enzym	Společná
XI	Plasma thromboplastin antecedent	Enzym	Vnitřní
XII	Hagemanův faktor	Enzym	Vnitřní
XIII	Fibrin stabilizující faktor	Enzym	Společná

Dědičné poruchy srážecích faktorů
Hemofilie A – deficit faktoru VIII

- X-vázaná recesivní dědičnost, ale 30 % pacientů nemá pozitivní rodinnou anamnézu – nové mutace!
- incidence: 1 pacient na 10 000 obyvatel
- klinická závažnost koreluje s hladinou aktivity faktoru VIII (normálně 0,1mg/l)
- kombinace s leidenskou mutací (faktor V) – jen mírné projevy!
- pod 1% of normální aktivity faktoru VIII → vážné projevy
- běžným projevem je krvácení do kloubů
- léčba: infuse rekombinantního faktoru VIII, čerstvá zmrazená plasma

Dědičné poruchy srážecích faktorů

Hemofilie B (deficit faktoru IX)

- X-vázaná recesivní dědičnost nebo nové mutace
- incidence 1:70 000
- variabilní tíže klinických projevů
- léčba: rekombinantní faktor IX

Hemofilie C (deficit faktoru XI)

- AR dědičnost
- výskyt u Aškenázských Židů
- jen mírné krvácivé projevy

Dědičné poruchy srážecích faktorů

Kongenitální afibrinogenemie

Kongenitální dysfibrinogenemie

- nonsense nebo missense mutace v genu kódujícím protein fibrinogen

Získané poruchy koagulace
DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace

- vážná krvácivá porucha – sekundární komplikace řady onemocnění: nádory (průnik nádorových buněk do cirkulace), masivní poranění tkání, infekce (sepse), komplikace porodu (abrupce placenty, septický potrat, embolizace plodové vody)…

- **uvolnění tkáňového faktoru (III) do cirkulace (cizí buňky) nebo patologická exprese faktoru III na povrchu endotelu**

- aktivace koagulační kaskády vede k tvorbě mikrotrombů → porucha mikrocirkulace
- konsumpce destiček, koagulačních faktorů, sekundární aktivace fibrinolytických mechanismů → fatální selhání hemostázy

Získané poruchy koagulace
DIC – meningokoková sepse (mortalita 25%)

https://www.priznaky-projevy.cz/interna/hematologie/137-dic-diseminovana-intravaskularni-koagulace-priznaky-projevy-symptomy

Získané poruchy koagulace
Nedostatek vitaminu K

Vitamin K:

- vitamin rozpustný v tucích
- nezbytný pro produkci funkčních K-dependentních srážecích faktorů v játrech (faktory II, VII, IX, X)
- zdroje: listová zelenina, olejniny (sója, řepka, olivový olej)
- rovněž tvořen **střevními bakteriemi**
- příčiny deficitu: dlouhodobá terapie antibiotiky, obstrukce žlučovodů, porucha jater různého původu

Získané poruchy koagulace
Farmakologicky navozené koagulopatie

Warfarin

- Nepřímé p.o. antikoagulans
- Blokuje vit. K
- Vit. K má antagonistický účinek (se zpožděním!) → Terapeutický efekt závisí na příjmu vit. K.
- Pro rychlou obnovu srážlivosti u pacientů předávkovaných warfarinem je nutná substituce K-dependentních srážecích faktorů (např. podání čerstvé zmrazené plasmy).
- Kontrola účinku léčby: Quickův test

Získané poruchy koagulace
Farmakologicky navozené koagulopatie

Heparin

- → aktivátor antithrombinu (1000x) → inaktivace trombinu a f. Xa
- Heparin - i.v.
- Nízkomolekulární hepariny - s.c.
- Antidotum: protamin sulfát
- Kontrola účinku léčby: aPTT (activated partial thromboplastin time)

Gatrany

- přímé inhibitory trombinu

Xabany

- přímé inhibitory f. Xa

Trombofilie (hyperkoagulační stavy)

- → zvýšené riziko trombózy
- obvyklé projevy a následky: opakovaná trombóza hlubokých žil dolních končetin, plicní embolie
- vrozené x získané

Vrozené trombofilie

Snížená inhibice srážecích faktorů:

Leidenská mutace faktoru V: protein C není schopen vázat faktor V a odstraňovat jej, u homozygotů zvýšené riziko trombózy asi 80x!

Deficit proteinu C (inaktivuje f. V a VIII a inhibitor tPA)

Deficit proteinu S (kofaktor proteinu C)

Deficit antitrombinu

Snížená fibrinolýza:

Deficit plasminogenu

Deficit tPA (tissue plasminogen activator)

→ zhoršená trombolýza

Získané trombofilie

Objevují se zpravidla v dospělosti.

Postižení endoteliálního povrchu: aterosklerotické změny, poranění, zánět (endokarditida, flebitida)

Zpomalený proud krve: srdeční selhání, imobilizace, turbulentní proudění krve (fibrilace síní)

Patologická přítomnost tkáňového faktoru (III) v cirkulaci: pokročilé malignity, poranění, sepse…

Podávání estrogenů: estrogeny snižují hladinu antitrombinu

KONEC