

Hemodynamické příčiny nemocí 2

MUDr. Jan Balko

Ústav patologie a molekulární medicíny FNM a 2. LF UK



FN MOTOL



2. LF UK

Poruchy srážení krve*

= lokální poruchy oběhu



* předřazeno ze **Speciální patologie** (Hematopatologie) kvůli častému nálezu hemodynamických poruch na pitevně

Poruchy srážení krve

1) ↑ trombotické diatézy
(hyperkoagulační stavy)

- trombóza
- embolie
- infarkt

2) ↓ hemoragické diatézy
(krvácivé choroby)

- trombocytopenie
- trombocytopatie
- koagulopatie
- vaskulopatie

+ 3) ↑↓ DIC

Poruchy srážení krve

1) ↑ trombotické diatézy
(hyperkoagulační stavy)

- viz NEW (praktika)

2) ↓ hemoragické diatézy
(krvácivé choroby)

- trombocytopenie
- trombocytopatie
- koagulopatie
- vaskulopatie

+ 3) ↑↓ DIC

Hemostáza (srážení krve)

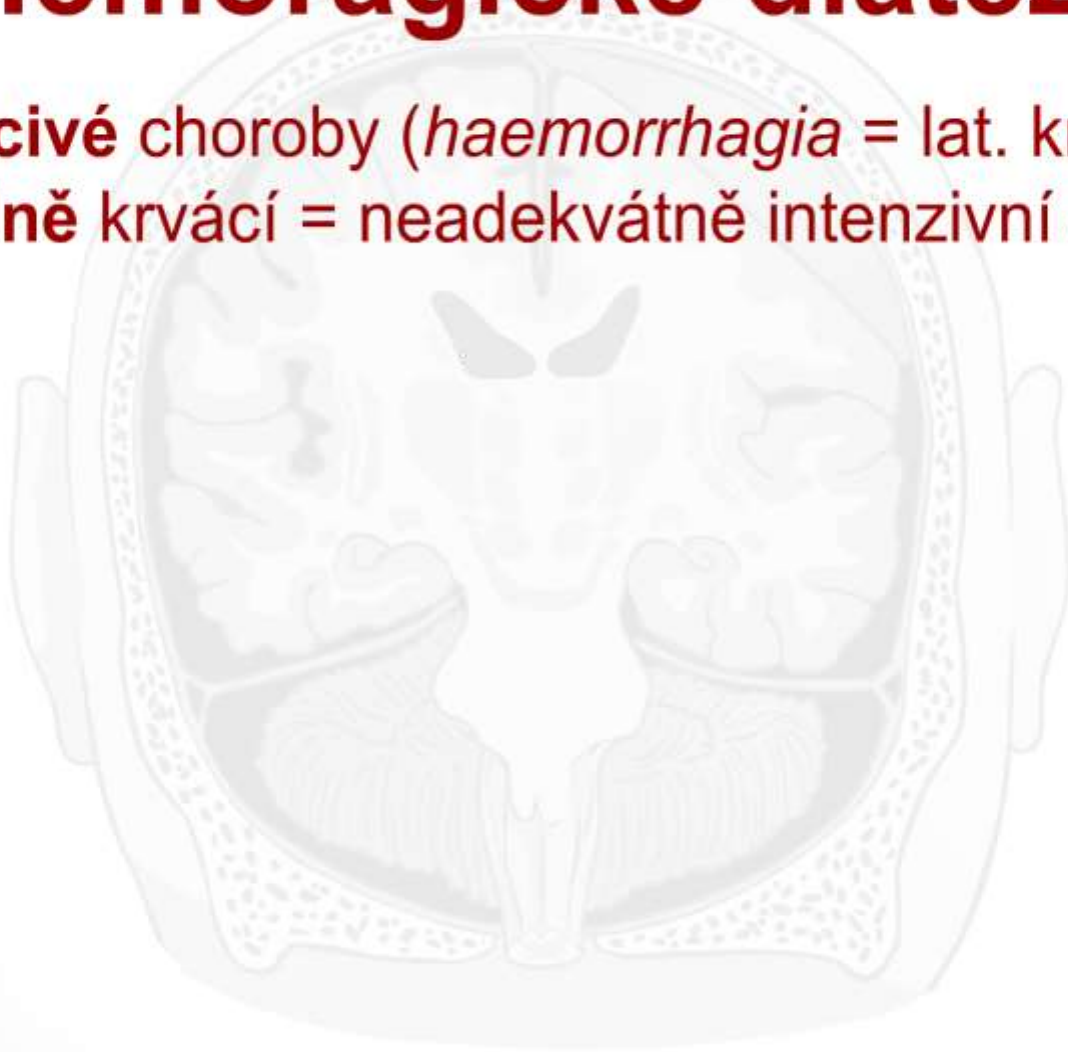


Hemoragické diatézy



Hemoragické diatézy

- **krvácivé** choroby (*haemorrhagia* = lat. krvácení)
- **abnormálně** krvácí = neadekvátně intenzivní až spontánní



Hemoragické diatézy

- existují různé **manifestace** patologických krvácení
- 1) povrchové (kůže a sliznice):**

petechie = tečkovitá

purpura = četné petechie

ekchymózy / sugilace = plošné

sufuze = splývající

+ epistaxe = nosní sliznice

Hemoragické diatézy

- existují různé **manifestace** patologických krvácení

2) hluboké

- do **lumen dutých orgánů** (gastroragie, enteroragie, metroragie, hematurie...)
- do **serózních dutin** (hemothorax, hemoperikard, hemoperitoneum = hemascos, hemartos...)
- do **intersticia / parenchymu** (hematomy, apoplexie)

Hemoragické diatézy

- řada podskupin a nozologických jednotek:

Trombocytopenie

ITP
HUS
TTP

Trombocytopatie

vrozené
získané

Koagulopatie

vrozené
získané

Vaskulopatie

vrozené
získané

1) Trombocytopenie



1) Trombocytopenie

- snížení **počtu** destiček (trombocytů) pod $150 \times 10^9/l$
 - norma $150-400 \times 10^9/l$
 - inadekvátní krvácení po traumatu u $30-50 \times 10^9/l$
 - spontánní krvácení pod $30 \times 10^9/l$

1) Trombocytopenie



1) Trombocytopenie

- vzniká z několika **příčin**:

1) ↓ produkce destiček

- infiltrace KD malignitou (leukemie, metastázy)
- selhání KD ("aplastická anemie", RT, CHT)
- myelodysplázie
- virové infekce (CMV)
- toxicita (léky)



1) Trombocytopenie

- vzniká z několika **příčin**:

2) ↑ destrukce destiček

- autoimunitní zánět (ITP)
- virové infekce (CMV, HIV, EBV)
- toxicita (léky = heparin, sulfonamidy, antiepileptika)



1) Trombocytopenie

- vzniká z několika **příčin**:

3) ↑ konzumpce (spotřeba) destiček

- trombotické mikroangiopatie (HUS, TTP)
- DIC (pozdní fáze)



1) Trombocytopenie

- vzniká z několika **příčin**:

4) ↑ sekvestrace (oddělení / "pooling") destiček

- hyperplenismus (splenomegalie)
- Kassabach-Merritové syndrom (cévní nádory / malformace)



1) Trombocytopenie

- vzniká z několika **příčin**:

5) diluce (naředění) krve

- opakované transfuze (málo viabilních destiček v transfuzi)



1) Trombocytopenie

- zmíněno několik **nozologických jednotek**:

- 1) ITP
- 2) HUS
- 3) TTP

trombotické mikroangiopatie



ITP

Definice

- idiopatická (autoimunitní) trombocytopenická purpura (*morbus maculosus Werlhofi*)
- **autoimunitní destrukce** destiček
- vzácná



ITP

Příčina (etiologie)

- příčinou tvorba **autoprotilátek**

- proti destičkovým / megakaryocytárním Ig
- vliv předchozích viróz (zkřížená reakce) / systémových autoimunit (SLE) / malignit (CLL)



ITP

Vývoj (patogeneze)

- navázání **autolg** na destičky / megakaryocyty s **destrukcí**
 - prostřednictvím **opsonizace** a aktivace **komplementu** → **destrukce** v krvi / fagocytóza makrofágy v játrech a slezině
 - vzniká imunitně podmíněná destrukční **trombocytopenie**



ITP

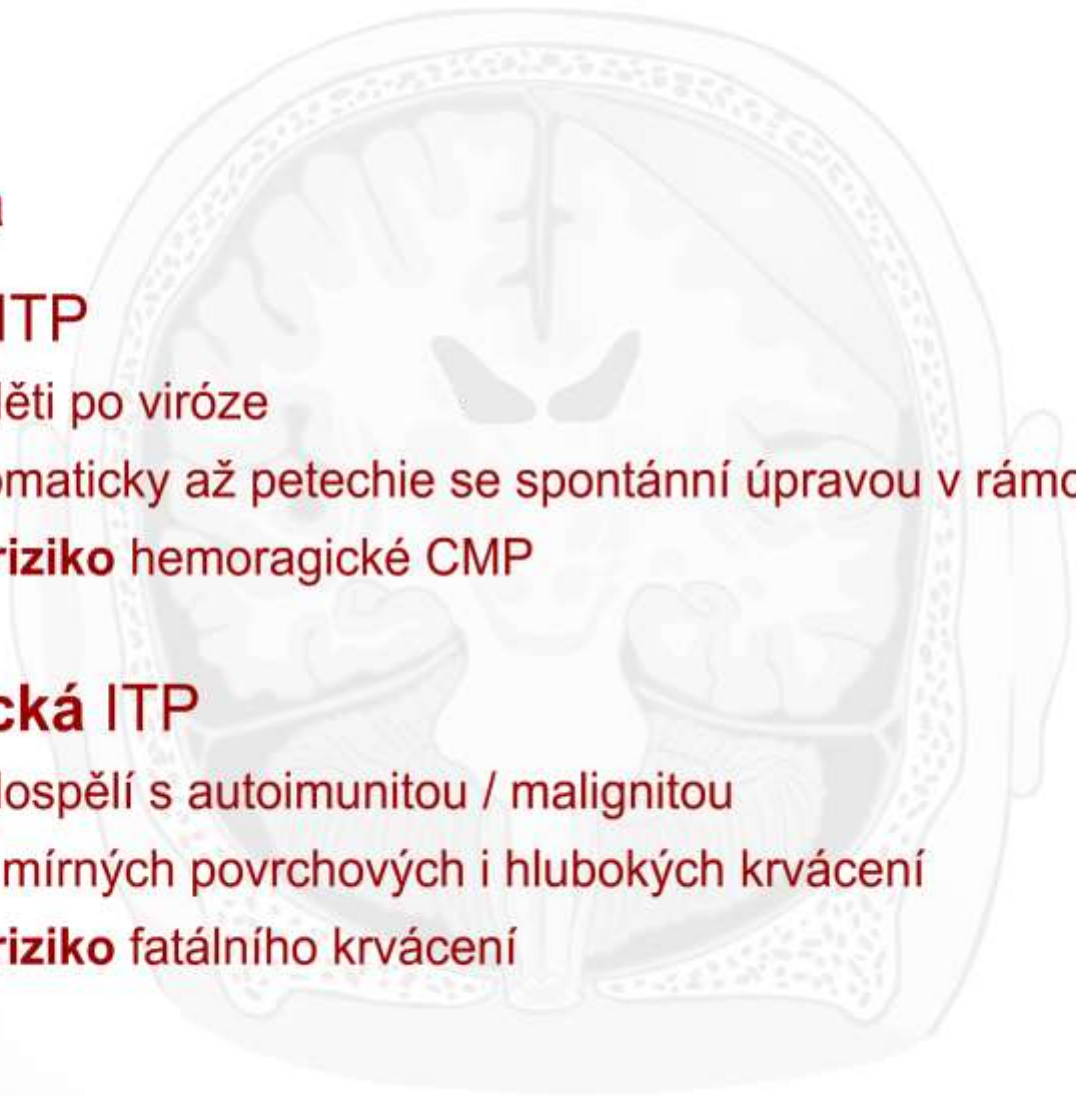
Klinika

- akutní ITP

- hlavně děti po viróze
- asymptomaticky až petechie se spontánní úpravou v rámci týdnů
- vzácně **riziko** hemoragické CMP

- chronická ITP

- hlavně dospělí s autoimunitou / malignitou
- epizody mírných povrchových i hlubokých krvácení
- vzácně **riziko** fatálního krvácení



HUS

Definice

- hemolyticko-uremický syndrom ("hamburger-disease")
- patří mezi **trombotické mikroangiopatie**
 - poruchy s formací **fibrinových (destičkových) trombů** v kapilárách orgánů
 - vznik **konzumpce** destiček → **trombocytopenie** → **mikroangiopatická hemolytická anemie** (destrukcí erytrocytů při průchodu mikrotromby)
- vzácný



HUS

🔑 Příčina (etiologie)

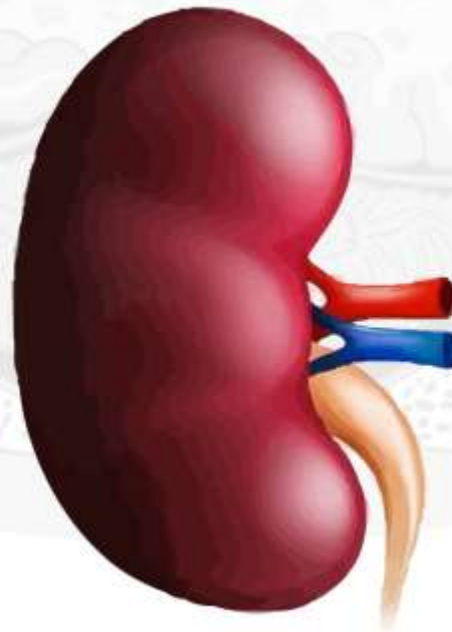
- **infekce** *E. coli* (sérotyp O157:H7) / *Shigella dysenteriae* (sérotyp 1) / pneumokoky
 - produkují **shiga toxin (verotoxin)**
 - **alimentární** přenos (syrové maso a mléko)
- **atypický HUS** = 10 % případů bez infekce
 - též D-negativní (D = diarea, tj. průjem)
 - pacienti s **vrozenou** poruchou regulace alternativní cesty komplementu



HUS

Vývoj (patogeneze)

- **toxin / komplement** poškozuje endotel **renálních kapilár**
- následná **aktivace destiček a tvorba mikrotrombů** → **trombotická mikroangiopatie** s destrukcí erytrocytů



HUS

Klinika

- **děti s postižením ledvin** ("orgánově omezená TTP")
 - nejčastější příčina **ARI** u kojenců a batolat (cca 5 % fatální / atypický 50 %)
- **trias** = ARI + hemolytická anemie + trombocytopenie
 - u D+HUS předchází epizoda **akutní hemoragické enterokolitidy**
 - **doprovázeno** horečkou a purpurou
 - v krvi **schistocyty** (rozštěpené erytrocyty)

TTP

Definice

- trombotická trombocytopenická purpura, Moschcowitzův s.
- patří mezi **trombotické mikroangiopatie**
 - viz HUS
- vzácná



TTP

🔑 Příčina (etiologie)

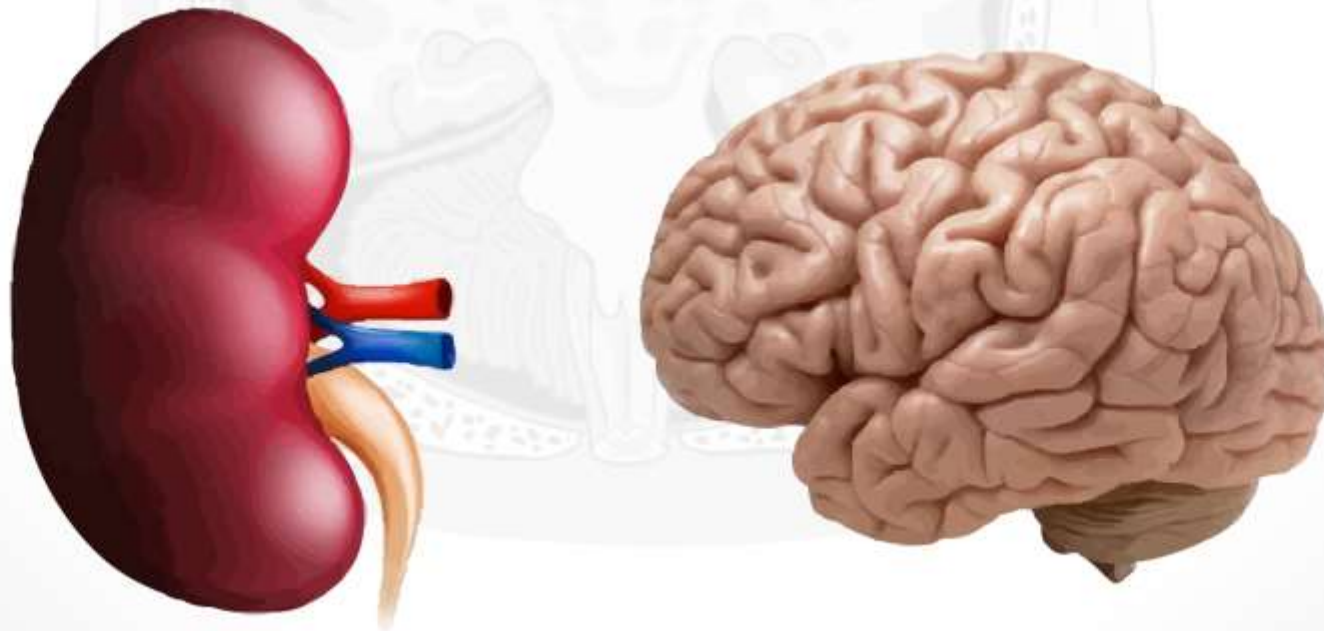
- vliv nedostatečné aktivity **metaloproteinázy ADAMTS13**
 - fyziologicky **brání trombotizaci** v mikrocirkulaci štěpením ultravelkých multimerů **vWF** ukotvených na endotelu
 - multimery vWF vychyávají destičky z krve a tvznik **mikrotrombů**
- **vrozená** = mutace a vrozený deficit ADAMTS13
- **získaná** = autoag proti ADAMTS13



TTP

Vývoj (patogeneze)

- mechanismus **trombotické angiopatie** obdobný jako u HUS
 - kromě **ledvin**, ale postižení i **CNS**



TTP

⊕ Klinika

- spíš dospělí
 - vrozená / získaná (+ SLE, nádory...)
 - cca 10 % fatální
- obraz **HUS** + **neurologické příznaky**
 - poruchy vědomí, afázie, epilepsie
 - **doprovázeno** horečkou a purpurou
 - v krvi **schistocyty** (rozštěpené erytrocyty)



2) Trombocytopatie



Trombocytopatie

Definice

- porucha **destičkových funkcí**
 - normální počet
 - **kvalitativní** porucha, nikoli kvantitativní



Trombocytopatie

🔑 Příčina (etiologie)

porucha celistvosti cévy

↓ endotelin

reflexní vasokonstrikce

↓ von Willebrandův faktor

adheze **trombocytů** (destiček)

↓ uvolnění destičkových granul

primární sraženina (agregací destiček)

↓ aktivace koagulační kaskády

hemokoagulace (vzniká fibrinová zátka)

↓

definitivní sraženina (fibrin + destičky)

Trombocytopatie

Příčina (etiologie)

- **získané** = častější

- vliv **léků** = ASA (aspirin), NSA (ibuprofen), ATB (penicilin, cefalosporiny)
- vliv **uremie** = CHRI

- **vrozené** = velmi vzácné s familiárním výskytem

- **Bernard-Soulierův syndrom** = mutace adhezivních glykoproteinů
- **thrombasthenia Glanzmann-Naegelli** = mutace agregační glykoproteiny
- **α - / δ -storage pool disease** = mutace struktury granul trombocytů
- **Heřmanského-Pudlákův syndrom** = dtto + albinismus

Trombocytopatie

Vývoj (patogeneze)

- porucha **adheze / agregace / degranulace** trombocytů
 - vzniká **defektní homeostáza** a krvácivé projevy



Trombocytopatie

Klinika

- obdobná jako u trombocytopenií
 - různě závažné **krvácivé projevy** (povrchové i hluboké)



3) Koagulopatie



Koagulopatie

Definice

- porucha 1, čí více **koagulačních faktorů**
 - syntetizovány v játrech a uvolňovány do krve
 - **kvantitativní** = snížená hladina
 - **kvalitativní** = porucha funkce



Koagulopatie

🔑 Příčina (etiologie)

porucha celistvosti cévy

↓ endotelin

reflexní vasokonstrikce

↓ von Willebrandův faktor

adheze trombocytů (destiček)

↓ uvolnění destičkových granul

primární sraženina (agregací destiček)

↓ aktivace koagulační kaskády

hemokoagulace (vzniká fibrinová zátka)

↓

definitivní sraženina (fibrin + destičky)

Koagulopatie

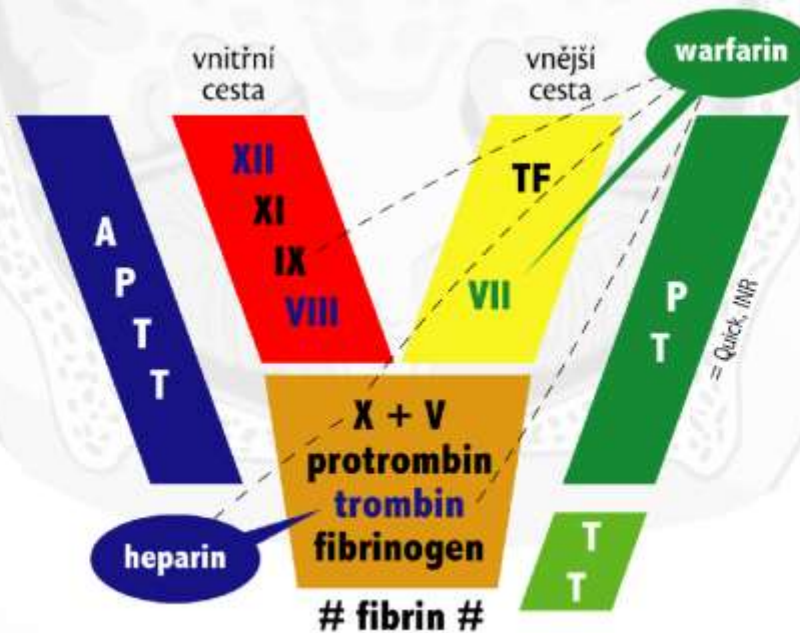
Příčina (etiologie)

- **získané** = častější
 - **choroby jater** = hepatitidy, otravy, cirhóza
 - vliv **léků** = antikoagulancia (heparin, warfarin)
- **vrozené** = vzácné s familiárním výskytem / de novo mutace
 - defekt genu pro libovolný faktor
 - **hemofilie A** = X-vázaný deficit faktoru VIII
 - **hemofilie B ("Christmas disease")** = X-vázaný deficit faktoru IX
 - **deficit vWF** = nejčastější, AD, mírný, týká se spíš destiček

Koagulopatie

🔧 Vývoj (patogeneze)

- porucha jakéhokoli faktoru **koagulační kaskády**
 - vzniká **defektní hemokoagulace** a krvácivé projevy
 - tíži určuje reziduální aktivita deficientního faktoru



Koagulopatie

⊕ Klinika

- vznikají hlavně **hluboká** krvácení (i spontánní)
 - **do dutin** = hemartros s destrukcí velkých kloubů (organizací ankylóza)
 - **do intersticia** = hematomy měkkých tkání i orgánů (CNS, GIT, močové)
 - zpravidla bez povrchových typu petechií



4) Vaskulopatie



Vaskulopatie

Definice

- porucha **cévní stěny**
 - případně podpůrného aparátu cévy
- časté, ale mírné



Vaskulopatie

🔑 Příčina (etiologie)

porucha celistvosti cévy

↓ endotelin

reflexní vasokonstrikce

↓ von Willebrandův faktor

adheze trombocytů (destiček)

↓ uvolnění destičkových granul

primární sraženina (agregací destiček)

↓ aktivace koagulační kaskády

hemokoagulace (vzniká fibrinová zátka)

↓

definitivní sraženina (fibrin + destičky)

Vaskulopatie

Příčina (etiologie)

- **získané** = častější
 - **infekční záněty** = meningokok, IE
 - **imunitní záněty** = Henoch-Schönleinova purpura (IgA depozita), léky
 - **poruchy kolagenu** = kurděje (avitaminóza C), Ehlers-Danlosův syndrom, Cushingův syndrom, senilní degenerace
 - **depozita patologického materiálu** = cévní amyloidóza
- **vrozené** = vzácné s familiárním výskytem
 - **hereditární hemoragická teleangiektázie** (*morbus Rendu-Osler-Weber*) = AD teleangiektázie s povrchovým krvácením až anemií

Vaskulopatie

Vývoj (patogeneze)

- **vaskulární** porucha **cévní stěny** s krvácením
 - trombocyty i koagulační faktory v normě

Vaskulopatie

Klinika

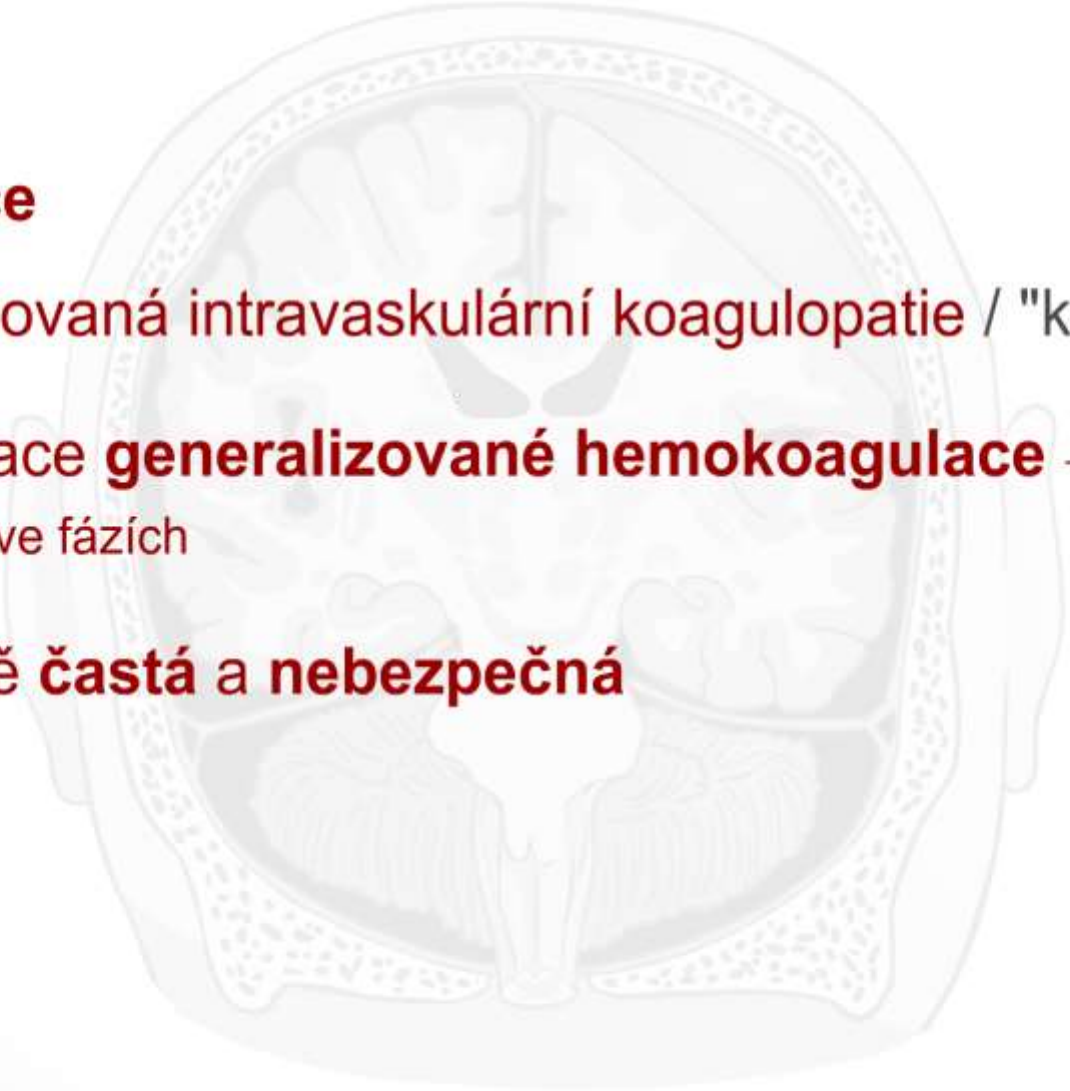
- vznikají hlavně **povrchová** krvácení (mírná)
 - petechie až purpura jako u trombocytopenií





DIC

Definice

- diseminovaná intravaskulární koagulopatie / "koagulace"
 - kombinace **generalizované hemokoagulace** → koagulopatie
 - probíhá ve fázích
 - relativně **častá a nebezpečná**
- 

DIC

Příčina (etiologie)

- závažná **komplikace** řady závažných chorob

- existují **2 cesty vzniku**

1) uvolnění **tromboplastických látek** do krve

- **tromboplastin** = prokoagulační tkáňový faktor (aktivuje zevní cestu koagul.)
- např. (poly)traumata, komplikace porodu (abrupce placenty, embolie plodové vody), sepse (z makrofágů), nádory (leukemie, generalizace ca)

2) těžké **poškození endotelu**

- **tkáňový faktor** a navíc i **vWF** ze subendotelu (aktivace vnitřní cesty)
- např. sepse, popáleniny, omrzliny, SLE

DIC

Vývoj (patogeneze)

1) fáze **generalizované hemokoagulace**

- systémová **aktivace** hemokoagulace → **fibrinové mikrotromby** → ischemie → **systémové mikroinfarkty** + mikroangiopatická hemolytická a.

2) fáze **generalizované koagulopatie**

- **konzumpční** trombocytopenie a koagulopatie → **masivní fibrinolýza** → rozsáhlé **hemoragie** (profuzní i spontánní)

DIC

Klinika

- děti i dospělí
 - hlavně **akutní** (až fulminantní) / vzácněji **chronická** (nádory)
- zpočátku **mikroinfarkty** řady orgánů
 - CNS, nadledviny, ledviny, GIT, plíce
 - + doprovod **mikroangiopatická hemolytická anemie** (destrukcí erytrocytů)
- vystřídáno **nežtišitelným krvácením**
 - **profuzní** povrchové i hluboké (parenchym, intersticiální) až **spontánní**
 - ze sliznic, kůže (vpichy až rány plošně), hematomy až apoplexie kdekoli
 - CNS (koma a epileptické záchvaty), plíce (ARDS), ledviny (ARI)

Díky za pozornost.



Zdroje:

- ZÁMEČNÍK, Josef. Patologie 1-3. 1. vydání, LD, s.r.o. - PRAGER PUBLISHING, 2019.
- STEJSKAL, Josef. Obecná patologie v poznámkách. 2. vydání. Nakladatelství Karolinum, 2005.
- POVÝŠIL, Ctibor; ŠTEINER, Ivo. Obecná patologie. 1. vydání. Nakladatelství Galén, 2011.
- <https://ucebnice-patologie.cz/>

