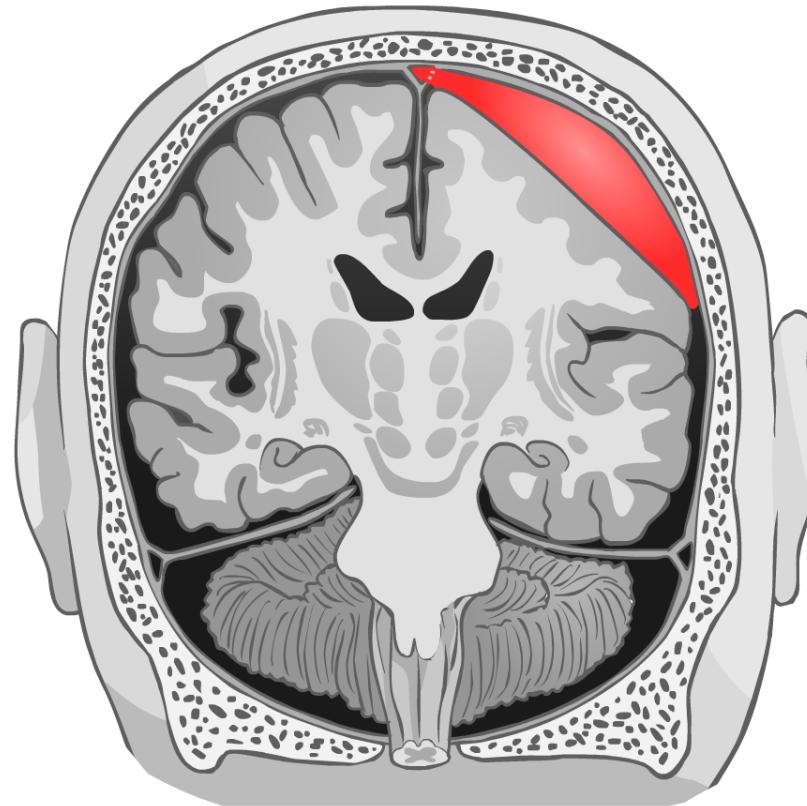


# Hemodynamické příčiny nemocí 2

MUDr. Jan Balko, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny FNM a 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 stav)

- trombóza
- embolie
- infarkt

2) ↓ = hemoragické diatézy

(krvácivé choroby)

- trombocytopenie
- trombocytopatie
- koagulopatie
- vaskulopatie

+ 3) ⇄ = DIC

# Hemostáza (srážení krve)

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)

↓

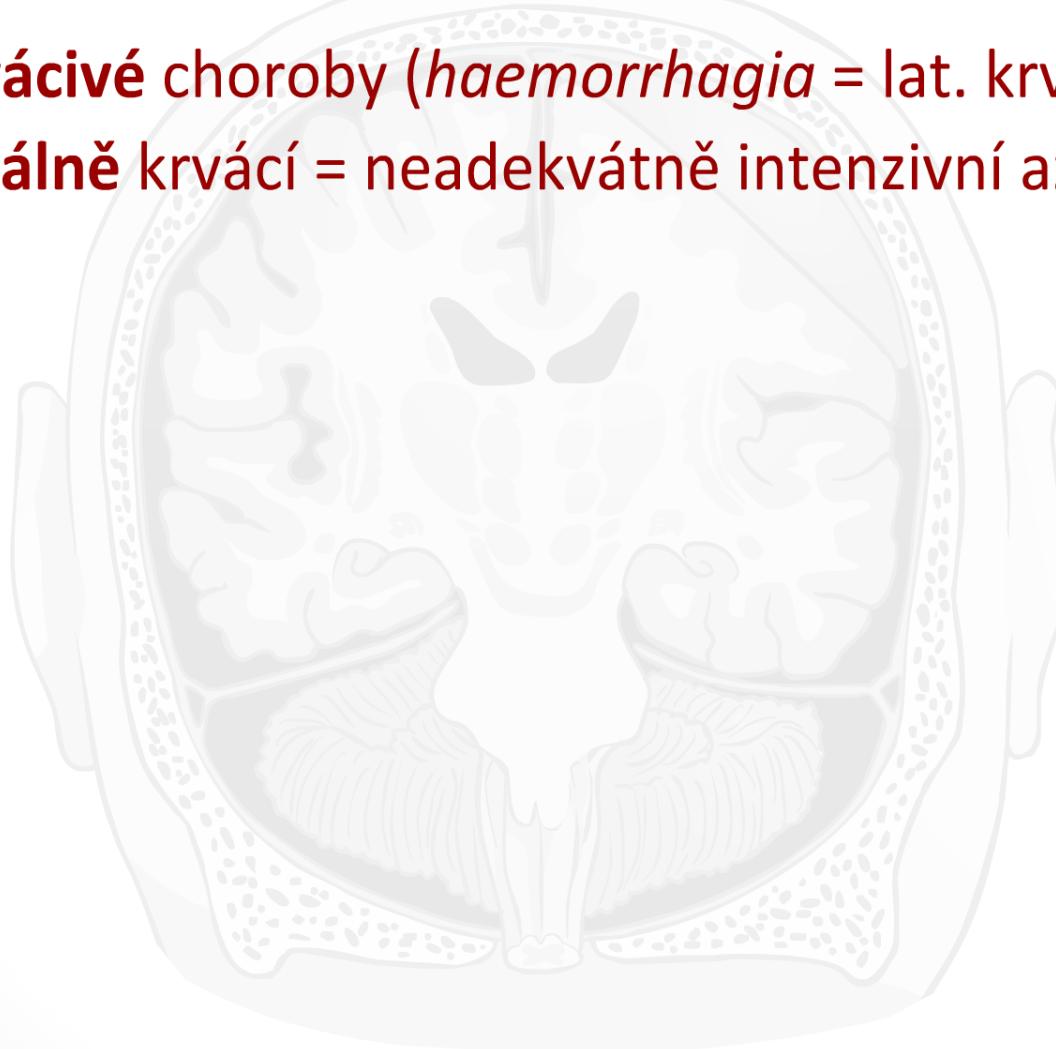
**definitivní sraženina (fibrin + destičky)**

# 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

## 2) hluboké

- do **lumen dutých orgánů** (gastroragie, enteroragie, metroragie, hematurie...)
- do **serózních dutin** (hemothorax, hemoperikard, hemoperitoneum = hemascos, hemartros...)
- 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

- 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



## Příčina (etiology)

- příčinou tvorba **autoprotilátek**
  - proti destičkovým / megakaryocytárním Ag
  - vliv předchozích viráz (zkřížená reakce) / systémových autoimunit (SLE) / malignit (CLL)



## 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")
- patřní mezi **trombotické mikroangiopatie**
  - poruchy s formací **fibrinových (destičkových) trombů** v kapilárách orgánů
  - vznik **konzumpce** destiček → **trombocytopenie** → **mikroangiopatická hemolytická anemie** (destrukcí erytrocytů při půchodu mikrotromby)
- vzácný, ale potenciálně letální

# HUS



## Příčina (etiology)

- 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 = diarrhea, 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.
- patřní mezi **trombotické mikroangiopatie**
  - viz HUS
- vzácná, ale potenciálně letální



## Příčina (etiology)

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



## Vývoj (patogeneze)

- mechanizmus **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 (etologie)

- získané = častější

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

- vrozené = velmi vzácné s familiárním výskytem

- **Bernard-Soulierův syndrom** = mutace adhezivních glykoproteinů
- **thrombasthenia Glanzmann-Naegelli** = mutace agregační glykoproteiny
- **$\alpha$  - /  $\delta$ -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) Koagulopathie



# Koagulopatie

## Definice

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

# Koagulopatie



## Příčina (etiology)

- **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 deficentního faktoru

# Koagulopatie

## Klinika

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

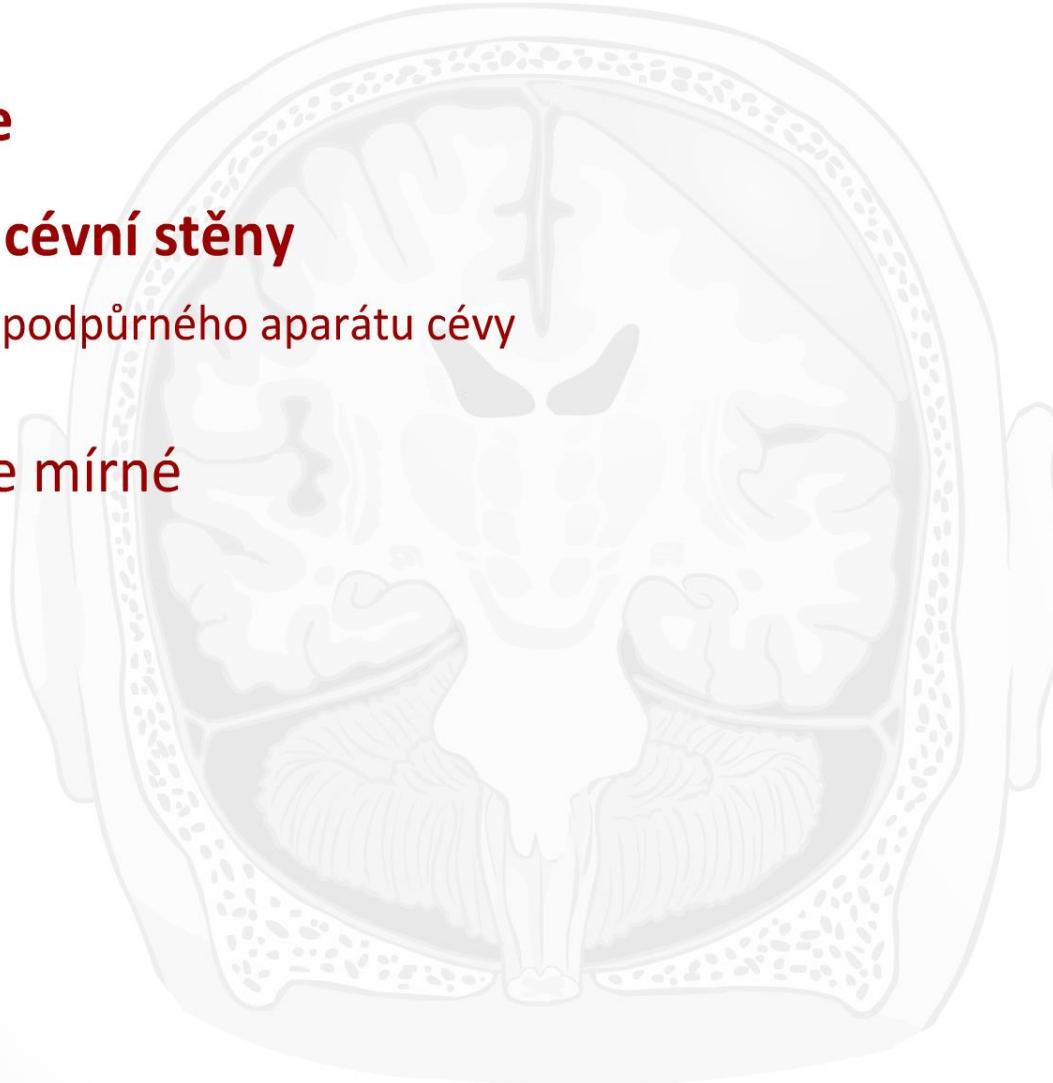
## 4) Vaskulopatie



# Vaskulopatie

## Definice

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



# Vaskulopatie



## Příčina (etiology)

- 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 anemii

# 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**

# DIC



## Definice

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

# DIC



## Příčina (etiology)

- 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 **neztišitelným 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)

# Literatura:

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