**126.KRVÁCIVÉ STAVY Z PLAZMATICKÝCH PŘÍČIN**

 krvácivé projevy u **koagulopatií**: pohmoždění vyvolá tvorbu neúměrných hematomů šířících se do hlubších tkání, otevřená poranění způsobují masivní krvácení

 drobná kožní poranění se staví přiměřeně

 při těžkých defektech koagulačních faktorů dochází k opakovaným spontánním krvácením do kloubů, svalů a měkkých tkání – postupně zanechávají trvalé následky

 **vrozené koagulopatie**: hemofilie A, hemofilie B, vrozené nedostatky jiných koagulačních faktorů, von Willebrandova choroba

 **získané koagulopatie**: získané defekty faktorů II, V, VII, IX, X, cirkulující antikoagulancia

***hemofilie A***

pokles plazmatické koncentrace **faktoru VIII (antihemofilický globulin)**

dědičný krvácivý stav (GR dědičnost) → ženy jsou přenašečky, onemocní pouze muži

po von Willebrandově chorobě nejčastější vrozený krvácivý stav

cca 1/3 případů jsou sporadické formy (negativní rodinná anamnéza)

*klinický obraz*

 závažnost krvácivých projevů je v dobré korelaci s koncentrací f. VIII

 koncentrace f. VIII bývá obdobná u všech postižených členů téže rodiny

 těžké formy: koncentrace f. VIII 1 – 5 j/dl i méně

 lehčí formy: koncentrace f. VIII 5 – 30 j/dl

 u těžkých případů i malé podněty způsobují vznik hematomů – nejčastěji podkožních nebo svalových

 opakovaná **krvácení do velkých** (vzácněji malých) **kloubů** – vyvolávající podnět často zcela chybí

 v kloubu nejprve napětí, poté bolest, kloub je oteklý, citlivý, kůže teplá, ne prokrvácená

 u těžkých forem **hemofilické artropatie** – po četných výronech do téhož kloubu: zhrubění, deformity, kontraktury měkkých tkání, omezení hybnosti až **ankylóza**

 časté je také **krvácení do svalů** – zduření, porucha funkce

 opakovaná krvácení do svalů → jizevnatá přestavba, atrofie, trvalé omezení hybnosti

 závažná jsou **krvácení do měkkých tkání**

 krvácení do retroperitonea – projevuje se jako bolestivá příhoda břišní, často s iritací m. psoas → semiflekční postavení DK na postižené straně

 slizniční krvácení – nebývá v popředí: epistaxe, krvácení z dásní, krvácení do GIT, u těžších forem hematurie

 krvácení při drobných poraněních se mohou spontánně zastavit

*pomocná a laboratorní vyšetření*

 prodloužení APTT

 výrazně snížená konzumpce protrombinu

 stanovení koncentrace f. VIII

 v krevním obrazu odchylky způsobené krvácením

 RTG kloubů – v akutním stádiu rozšíření měkkých částí, později deformující artróza, postupný zánik chrupavek, cystická degenerace přilehlé kosti

 diagnostika se opírá o jednoznačný nález koagulačního vyšetření

*komplikace*

 postižení pohybového systému

 krvácení do šlachových pouzder nebo subperiostálně → vznik pseudotumorů a cyst (tekutý obsah vzniká rozpadem hematomu ohraničeným vazivovým pouzdrem)

 cysty mohou nabývat velkých rozměrů → útlak nebo destrukce okolí

 riziko komprese nervově-cévních svazků

 vznik protilátek proti f. VIII (u 5 – 15% s těžkou hemofilií A léčených koncentráty f. VIII)

 rizika substituční léčby: přenos infekce (HBV, HCV, HIV)

*průběh a prognóza*

 závisejí na stupni defektu

 nemocní s lehčí formou ohroženi pouze při poranění nebo chirurgických zákrocích

 následky život ohrožujících krvácení u těžkých forem jsou zmírněny substituční léčbou

 substituční léčba zpomaluje rozvoj artropatií

*terapie*

 časná léčba krvácivých příhod

 preventivní opatření před chirurgickými zákroky

 **substituce f. VIII**, u lehčích forem zvýšení koncentrace endogenního f. VIII

 zdroj f. VIII – koncentráty připravované v lyofilizované tvorbě

 množství a způsob podávání f. VIII závisí na koncentraci, které je nutno dosáhnout k dostatečné úpravě hemostázy:

 požadované celkové množství [j] = hmotnost [kg] \* požadované zvýšení koncentrace [j/dl] \* 0,5

 f. VIII – krátký biologický poločas → opakování stejné dávky v 8 – 12hodinových intervalech

 při operacích nutná dostatečná dávka po celou dobu hojení (7 – 14 dnů)

 včasné podání f. VIII zastaví krvácení, zkrátí hojení, brání rozvoji hemofilických artropatií

 domácí léčení – nemocný si sám aplikuje f. VIII již při prvních příznacích krvácení

 u nejtěžších forem zlepšuje prognózu preventivní podávání f. VIII (3x týdně)

 léčba lehkých forem – látky zvyšující koncentraci endogenního f. VIII

 **desmopressin** (Adiuretin) – lze jím zajistit lehčí poranění nebo menší operační výkony; lze podávat i.v. nebo intranazálně

 specifickou léčbu lze doplnit podáváním kortikosteroidů a antifibrinolytik

 silná bolest často vyžaduje podávání analgetik – podávat přípravky neinterferující s trombocytárními funkcemi: paracetamol, tramadol, tilidin, pentazocin

***hemofilie B***

snížená koncentrace koagulačního **faktoru IX**

obdobná dědičnost jako hemofilie A (GR)

vyskytuje se 5 – 10x méně často než hemofilie A

závažnost krvácivých projevů kolísá v závislosti na koncentraci f. IX

podobný laboratorní nález jako u hemofilie A – odlišení stanovením koncentrace f. VIII a f. IX

léčba: aplikace f. IX

***vrozené nedostatky jiných koagulačních faktorů***

vzácné

krvácení většinou závisí na poklesu koncentrace daného faktoru

chybění f. XII – bez krvácivých projevů, naopak zvýšená náklonnost k žilním trombózám

defekt f. XIII – opožděné krvácení po poranění, hojení ran navalitými keloidními jizvami

léčba: substituční

***von Willebrandova choroba (vWch)***

nejčastější vrozený krvácivý stav

deficit **von Willebrandova faktoru (vWF)-** multimérní plazmatický glykoprotein

vWF – účast v adhezi destiček na subendotelium cévní stěny, uplatňuje se i v agregaci trombocytů

vWF je také nosičem pro f. VIII – při deficitu vWF je f. VIII urychleně odbouráván a klesá jeho koncentrace v krvi

frekvence vWch: 1:1000

*patogeneze-* AD

typ 1, 3- kvantitativní defekt (parciální, resp. totální defict vWF)

 typ 2- kvalitativní porucha struktury a funkce

*klinický obraz a laboratorní vyšetření*

 krvácivé projevy kolísají

 prodloužená doba krvácivosti a případně i APTT

 nepřímý ukazatel porušené adheze destiček: defekt agregace trombocytů po přidání ristocetinu (antigen vWF)

*terapie*

 substituční-1. volba u 3. typu

 používají se přípravky f. VIII, které obsahují i vWF

 u mírnějších forem se zkouší desmopressin

 antifibrinolytika- alternativní terapie pro menší krvácení, hlavně oropharyngeální oblast

 KI- krvácení do močového traktu

estrogeny- zvyšují plazmatické hladiny vWF

 moc se nepoužívají

*získané defekty faktorů II, V, VII, IX a X*

 při pokročilých **jaterních onemocněních**, při **nedostatku** nebo **inhibici vit. K**

 f. II, V, VII, IX a X se tvoří v játrech a pro jejich syntézu (s výjimkou f. V) je nutná přítomnost vit. K

 vit. K – kofaktor enzymové karboxylace kys. glutamové a preformovaných molekul koagulačních faktorů

 porucha vstřebávání vit. K: obstrukční ileus, malabsorpční sy pankreatického nebo střevního původu

 kumariny – inhibice vit. K

 jaterní onemocnění – vázne tvorba faktorů II, VII, IX? X, později i V

 terapie: vit. K (Kanavit), v závažných případech substituční léčba (základ léčby poruch hemostázy u jaterních onemocnění)

 vhodná jsou antifibrinolytika, případně doplněná glukokortikoidy

*cirkulující antikoagulancia*

 cirkulující antikoagulancia – činitele s antikoagulačním účinkem, které se objevují za patologických okolností v krvi

 většinou protilátky namířené buď proti nějakému koagulačnímu faktoru nebo proti fosfolipoproteinům

 protilátky mohou být alloprotilátky (u nemocných léčených substitucí faktoru) nebo autoprotilátky

 autoprotilátky mohou být izolovaným projevem autoimunity (idiopatické) nebo jsou druhotné při autoimunitních onemocněních nebo B-lymfoproliferaci

 k tvorbě autoprotilátek může dojít také při ingesci některých léků v průběhu infekčních onemocnění nebo jako komplikace těhotenství

 antikoagulační účinek neimunologické povahy: štěpné produkty fibrinu/fibrinogenu při aktivované fibrinolýze, patologicky vytvořené látky heparinové povahy, paraprotein u monoklonálních gamapatií

 *specifické inhibitory koagulačních faktorů*

 protilátky inhibující funkční místa koagulačních faktorů → neutralizace jejich aktivity

 protilátky reagující s molekulou faktoru mimo toto funkční místo mohou zůstat klinicky němé

 inhibitory se mohou vytvářet proti kterémukoliv faktoru

 nejčastěji proti f. VIII – až u 20% hemofiliků A léčených opakovaným podáváním koncentrátů f. VIII

 krvácivé projevy různé intenzity – stejný klinický obraz jako snížení nebo chybění daného faktoru

 relativně časté jsou inhibitory f. IX, f. V a vWF

 laboratoř: odchylky shodné s hemofilií A, diagnostický je inhibiční vliv plazmy z krve nemocného na srážlivost normální plazmy

 terapie: podávání vysokých koncentrátů f. VIII, plazmaferéza, podávání aktivovaných koncentrátů protrombinového komplexu, rekombinantní aktivovaný f. VII

 *antifosfolipidové protilátky*

 AFP – poprvé popsány u SLE (→ lupus antikoagulans)

 vazbou s fosfolipidy inhibují aktivity komplexů fosfolipidů s koagulačními faktory v koagulační kaskádě

 laboratoř: prodloužení APTT (neupravuje se po podání normální plazmy)

 nezpůsobují krvácivé projevy

 naopak do obrazu antifosfolipidového sy patří žilní trombotické příhody, u žen recidivující aborty a trombocytopenie

 mohou být i různá orgánová postižení

 trombogenní účinek AFP – aktivace destiček, přímé poškozené cévní stěny

 AFP mohou být také náhodným, klinicky němým laboratorním nálezem

 terapie: preventivně warfarin (INR kolem 1,5) nebo malé dávky ASA

 u manifestních forem účinná warfarinizace

 při neúspěšnosti léčby imunosupresivní terapie, i.v. Ig, plazmaferéza