**128. KRVÁCIVÉ STAVY Z DESTIČKOVÝCH PŘÍČIN, TROMBOCYTOPATIE, TROMBOCYTOPENIE (MIMO ITP)**

 **trombocytopenie** – krvácivé stavy z **nedostatečného počtu** trombocytů

 nepoměr mezi novotvorbou a zánikem trombocytů

 příčinou nerovnováhy bývá selhání tvorby destiček v kostní dřeni nebo jejich urychlený zánik – u některých trombocytopenií se uplatňují oba mechanismy současně

|  |
| --- |
| *patogenetické dělení trombocytopenií* |
| snížená tvorba destiček | hypoplazie a aplazie megakaryocytů (trombocytopenie amegakaryocytární) | vrozené |
| získané |
| neefektivní trombopoéza (trombocytopenie megakaryocytární) | vrozené |
| získané |
|  | MDS |  |
| zvýšený zánik destiček (trombocytopenie megakaryocytární) | zvýšená destrukce destiček | autoimunitní trombocytopenická purpura |
| další imunitní trombocytopenie |
| zvýšená konzumpce destiček | DIC |
| sy Moschcowitzův (TTP) |
| HUS |
| poheparinová trombocytopénie |
| zvýšená ztráta destiček |  |
| zvýšená sekvestrace destiček |

*klinický obraz*

 celá skupina má společnou symptomatologii

 nejcharakterističtějším rysem je **krvácení do kůže** – jednak v podobě **petechií** s rozvojem **purpury**, jednak v podobě rozsáhlejších **hematomů**

 hematomy jsou neúměrné inzultu nebo vznikají i spontánně (při poklesu krevních destiček < 30\* 109/l)

podobné projevy jsou na sliznicích

 větší **krvácení do sliznic** → epistaxe, krvácení z dásní, meno- a metroragie, méně často hematurie nebo enteroragie

 krvácením může být postižený kterýkoliv orgán

 nejzávažnější jsou krvácení do sítnice nebo do CNS (tříštivý charakter, vždy vážné následky)

 drobná poranění způsobují obtížně stavitelná krvácení (např. po vpichu jehly)

 spontánní krvácivé projevy až při poklesu počtu destiček pod 30\*109/l

 i výrazný pokles trombocytů zůstává někdy asymptomatický

 spontánní krvácivé projevy při počtu destiček nad 50 – 100\*109/l budí podezření na současnou poruchu jejich funkce

*trombocytopenie ze snížené tvorby krevních destiček*

 většinou trombocytopenie **amegakaryocytární**

 množství megakaryocytů v kostní dřeni je snížené nebo zcela chybějí

 útlum megakaryocytární řady může být izolovaný, častější je při útlumu celé myeloidní řady

 vrozené formy jsou vzácné, častější jsou získané – v rámci širšího postižení krvetvorby

 sekundární útlumy: po léčbě myelotoxickými látkami a ionizujícím zářením, při virových infekcích, při infiltraci kostní dřeně zhoubných procesem, při přestavbě kostní dřeně u myeloproliferativních onemocnění

 v patogenezi některých sekundárních dřeňových útlumů se předpokládá účast imunologických mechanismů

 u části trombocytopenií ze snížené tvorby destiček je ve dřeni normální nebo zvýšený počet megakaryocytů → trombocytopenie **megakaryocytární**

 u megakaryocytárních trombocytopenií vykazují megakaryocyty různé tvarové odchylky

 do této skupiny patří trombocytopenie u megaloblastických anémií, PNH, MDS

 *diagnostika*

 vyšetření kostní dřeně: snížení až chybění megakaryocytů

 průběh a prognóza závisí na příčinách, které vedly k poškození až zániku megakaryocytů v kostní dřeni

 někdy může v obrazu nemoci převládnout symptomatologie z postižení ostatních složek krvetvorby

 *terapie*

 sekundární trombocytopenie: terapie primárního chorobného procesu, odstranění vyvolávajícího agens

 část získaných dřeňových útlumů reaguje na imunosupresiva

 ve vhodných případech allogenní transplantace kostní dřeně

 symptomatická léčba krvácivých projevů: glukokortikoidy, inhibitory fibrinolýzy (např. PAMBA)

 při vystupňovaných krvácivých projevech nebo k zajištění operačních výkonů se podávají převody krevních destiček

*trombocytopenie ze zvýšeného zániku krevních destiček*

 **megakaryocytární** formy s normálním nebo zvýšeným počtem megakaryocytů v kostní dřeni

 imunitní trombocytopenie – nadměrný rozpad destiček v monocyto-makrofágovém systému

 intravaskulární konzumpce destiček v koagulačním procesu)ztráty destiček z organismu

 sekvestrace destiček – redistribuce destiček mimo cirkulující krev (např. ve slezině)

 *autoimunitní trombocytopenická purpura*

 *polékové trombocytopenie*-blízké akutní formě ITP

u vnímavých jedinců vstupují do imunitních komplexů některé léky (chinidi, sulfonamidy) nebo méně časté složky potravy 🡪 destrukce trombocytů

 prudký rozvoj

 ústup během několika dní po vysazení provokujícího činitele (kromě zlata)

potransfúzní trombocytopenie

 mechanismus aloprotilátek při inkompatibilitě v Ag trombocytů i jiných složek krevních přípravků

 vznik- 7-10 dní po transfúzi (čím častěji, tím dříve)

neonatální aloimuninní trombocytopenie- obdoba neonatální hemolytické anémie

 protilátky pro destičkovým Ag tvořených matkou v tomto systému negativní

*trombocytopenie*

 důsledek spotřebování trombocytů v procesu intravaskulární mikrotrombotizace

 nejčastěji při DIC

 dále u trombotické trombocytopenické purpury (TTP) a HUS

 *trombotická trombocytopenická purpura* (**sy Moschcowitzův)**

 vzácnější chorobný stav se závažnou prognózou

 v rozvinuté formě horečky, hemolytická anémie, trombocytopenie s krvácivými projevy, pestrá a měnlivá neurologická symptomatologie, další orgánová postižení (především ledvin)

 patogeneze zatím není plně objasněna, pravděpodobně je nejednotná

 **idiopatické formy** – v plazmě neobvykle velké multimery vWF se schopností indukovat intravaskulární trombocytární mikrotrombotizaci – multimery vznikají v důsledku deficitu specifické metalloproteinázy

 **hereditární formy** – mutace genu pro metalloproteinázu (chromozom 9)-AD

 **získané formy** – protilátky proti metalloproteinázám

 pro vyvolání ataky TTP je nutná účast dalších činitelů

 histologicky se nalézají četné hyalinní mikrotromby v arteriolách s nekrózou jejich stěn (především v CNS a ledvinách)

 **sekundární TTP** – u nemocných po allogenní transplantaci, u systémových chorob, generalizovaných maligních procesů, může být indukována léky (chinin, ticlopidin, mitomycin, ciclosporin), komplikace infekcí

 onemocnění mívá závažný a prudký průběh

 riziko ischemizace a krvácení do CNS, selhání ledvin

 rozsáhlá krvácení do kůže

 laboratoř: mikroangiopatická hemolytická anémie, přítomnost schistocytů v krevním nátěru

 dif. dg: DIC

 terapie: čerstvě zmrazená plazma, výměnné plazmaferézy, u recidivujících forem imunosupresiva (prednison, cyklofosfamid, rituximab)

 *hemolyticko-uremický syndrom*

 orgánově omezená forma purpury Moschcowitzové

 **epidemická forma** – onemocnění dětského věku, předchází prodromální enterokolitida(E.coli-verotoxin) – hemolytická anémie, trombocytopenie, renální postižení

 **sporadická forma** – chybí střevní symptomatologie, pestřejší klinický obraz

 terapie epidemických forem: antiinfekční a symptomatická léčba, někdy přechodné hemodialýzy

 u sporadických forem je indikována plazmaferéza

*heparinem indukovaná trombocytopenie* (HIT)

 typ 1- nespecifická schopnost mukopolysacharidové molekuly heparinu aglutinovat trombocyty, pokles trombocytů nedosahuje nebezpečných hodnot 🡪 asymptomatický, nevyžaduje přerušení léčby

 typ 2- tvorba specifických protilátek proti komplexu heparinu a destičkového faktoru IV na povrchu trombocytů a indekce periferní trombocytární trombotizace, hlubší trombocytopenie, v klinickém obraze dominují ischemické komplikace v důsledku periferních arteriálních trombóz, možný rozvoj syndromu generalizované mikrotrombotizace, ohrožení amputace na životě

 terpie- ukončení podávání heparinu, podávat antikoagulancia hirudinového typu

*trombocytopenie ze zvýšené sekvestrace*

 zvýšení zadržovaného podílu (poolu) celkové trombocytární masy mimo cirkulaci

 nejčastěji u splenomegalií různé patogeneze

 zvlášť velký a klinicky významný pool u splenomegalie při portální hypertenzi

 krvácivé projevy většinou chybějí nebo jsou mírné, většinou nevyžadují léčebné zásahy

**trombocytopatie** – krvácivé stavy z poruch destičkových funkcí

krvácivé projevy, prodloužená krvácivost, nález **normálního počtu** krevních destiček

krvácivé projevy – rysy společné pro krvácivé stavy z destičkových příčin

výsev petechií a purpura jsou méně výrazné

funkční poruchy destiček se dělí na vrozené a získané

|  |
| --- |
| *klasifikace trombocytopatií* |
| trombocytopatie vrozené | defekt adheze | von Willebrandova choroba |
| Bernardův-Soulierův sy |
| defekt agregace | primární - Glanzmannova trombastenie |
| sekundární - porucha skladovacích granul - Heřmanského-Pudlákův sy - defekt přenosu signálu aktivace trombocytů  |
| defekt prokoagulační schopnosti – trombopatie |
| defekt povrchové membrány  |
| trombocytopatie získané | myeoproliferativní onemocnění |
| myelodysplazie |
| urémie |
| monoklonální gamapatie |
| DIC |
| iatrogenní |

*vrozené trombocytopatie*

 *Bernardův-Soulierův syndrom*

 porucha adheze trombocytů

 vrozené odchylky povrchové membrány destiček

 laboratoř: snížený počet abnormálně velkých trombocytů, chybění agregační odpovědi po ristocetinu

 *destičkový typ von Willebrandovy choroby*

 zvýšená afinita povrchového glykoproteinu destiček pro vWF

 trombocyty jsou pak urychleně destruovány s následnou trombocytopenií a deficitem vWF

 *Glanzmannova trombastenie*

 vzácná porucha primární agregace

 zcela chybí schopnost trombocytů agregovat

 AR dědičnost

 porucha povrchové membrány destiček

 *trombocytopatie s poruchou ireverzibilní agregace*

 krvácivé stavy většinou mírného stupně

 laboratoř: přidání ADP, adrenalinu nebo trombinu vyvolá pouze reverzibilní agregaci, po kolagenu agregační odpověď chybí nebo je snížená

 *trombocytopatie s poruchou skladovacích granul*

 v trombocytech chybějí granula

 snížený obsah i množství uvolňovaného ADP → agregační porucha

 tento typ poruchy spolu s přítomností zvláštních pigmentofágů v kostní dřeni u albínů tvoří triádu **Heřmanského-Pudlákova sy**

 *trombocytopatie s poruchou přenosu signálu*

 defekt ireverzibilní agregace

 metabolický defekt na některém stupni řetězce dějů mezi aktivací trombocytů, uvolňovací reakcí agregací

 nejčastěji defekt v metabolismu kys. arachidonové (defekty cyklooxigenázy, tromboxansyntetázy)

 krvácivý stav mírného stupně

*získané trombocytopatie*

 poruchy funkce destiček vzniklé druhotně v průběhu řady chorobných stavů

 patogeneze není vždy jednoznačně objasněna, na vzniku se často podílí postižení i dalších mechanismů hemostázy

 **myeloproliferativní onemocnění** – pravidelně kvalitativní odchylky destiček

 **chronická renální onemocnění** **s urémií** – úprava odchylek destičkových funkcí po hemodialýze

 **monoklonální gamapatie** – paraprotein ve vyšších koncentracích interferuje s destičkovými funkcemi, ale krvácivé projevy bývají většinou důsledkem trombocytopenie při infiltraci kostní dřeně

 **léky** vyvolávající poruchy hemostázy inhibicí destičkových funkcí: NSA (ASA, indometacin, ibuprofen)

 *terapie*

 léčba základního procesu vede k úpravě hemostázy

 u krvácivých komplikací nebo při přípravě k operačnímu výkonu podávat převody krevních destiček, případně nespecifická hemostyptika