**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