

**Poruchy hemostazy -
diferenciálně diagnostický
kazuistický seminář**

E.Konířová

Krvácení - kůže: petechie...sufuze...ekchymozy



Krvácení - kůže / podkoží: hematomy



Krvácení - sliznice

- Dutina ústní,
- Epistaxe
- Hematurie
- Krvácení do GIT
- Gynekologické krvácení

Krvácení - měkké tkáně (svaly, klouby)



Otázka 1: krvácení do svalů a kloubů je typické pro:

- A) hemofilie



- B) DIC



- C) ITP



- D) TTP



Krvácení - CNS



Screeningová vyšetření – normální hodnoty

„malá koagulace“

Počet krevních destiček..... $150-350 \times 10^9/l$

APTT.....28-40 sec

PT (INR).....10-15 sec, 0.8-1.2

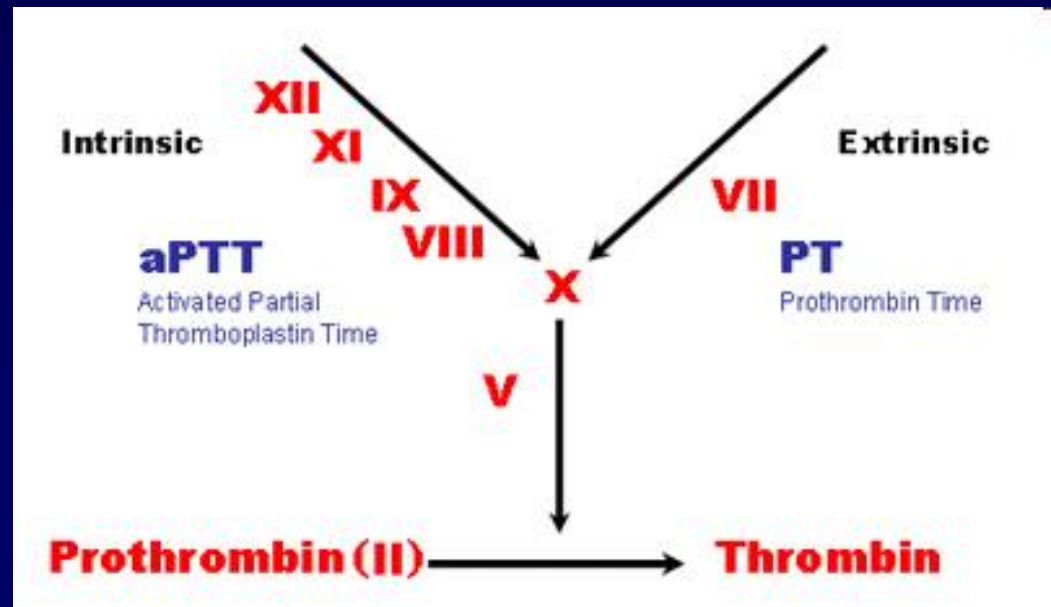
„velká koagulace“

TT.....do 18 sec

Fbg.....2-4 g/l

D-dimery.....0-180

ATIII.....70-140%



Trombocytopenie

- 150-350 x 10⁹/l
- Trombocytopenie ← nepoměr tvorba / zánik
- Životnost trombocytu 9-12dní
- Typicky kožně–slizniční krvácivé projevy
- ≤ 100x10⁹ /l = lehká
- ≤ 50x10⁹ /l = středně těžká
- ≤ 20x10⁹ /l = těžká spontánní krvácivé projevy

Otázka 2: substituce trombocytů indikována při hodnotě trombocytů

- A) $< 10 \times 10^9 / l$



- B) $< 20 \times 10^9 / l$



- C) $< 30 \times 10^9 / l$



- D) $< 50 \times 10^9 / l$



- E) na počtu trombocytů nezáleží, substituce se podává jen při krvácení

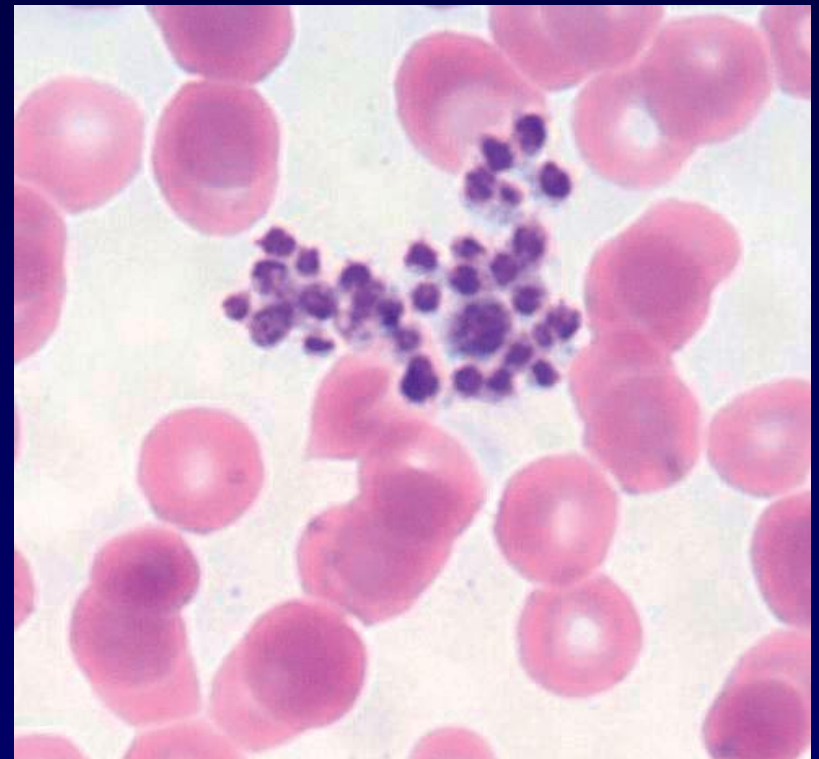


Pseudotrombocytopenie

- Pacient nekrvácí ani při extrémně nízkých počtech trombocytů →

1. vyloučit pseudotrombocytopenii

- Manuální diferenciál (nátěr)
- Odběr do jiného media →
místo EDTA např. citrát



Příčiny trombocytopenie

- Trombocytopenie ze snížené tvorby krevních destiček
- Trombocytopenie z abnormální redistribuce destiček
- Trombocytopenie z urychleného zániku krevních destiček

Otázka 3: pro trombocytopenii s příčinou v kostní dřeni je typické

- A) izolovaná trombocytopenie



- B) pancytopenie



- C) leukocytóza, anémie, trombocytopenie



- D) trombocytopenie, koagulopatie



Trombocytopenie ze snížené tvorby krevních destiček

- Dřeňové útlumy, myelodysplazie, infiltrace kostní dřeně
- V naprosté většině patologie ve všech krevních řadách
- U dřeňového útlumu leukopenie, anémie, trombocytopenie - typicky např. pacient s útlumem kostní dřeně po chemoterapii
- U akutní leukemie často leukocytoza s anémií a trombocytopenií při útlaku normální krvetvorby

Trombocytopenie z abnormální redistribuce destiček

- **Nejčastěji při zvětšení sleziny různé etiologie**
- **Typicky např. u portální hypertenze při jaterní cirhóze**
- **Pokles destiček bývá většinou jen středního stupně**


Trombocytopenie z urychleného zániku krevních destiček

- **Imunitní trombocytopenie:**
 - Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)
 - Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT)
 - Potransfúzní trombocytopenie, ...
- **Neimunitní trombocytopenie:**
 - Trombotická trombocytopenická purpura
 - Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)
 - Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), ...

Kazuistika I

- Mladá žena, 34 let
- Anamnéza nevýznamná
- Před dvěma týdny akutní virové onemocnění s horečkami
- Generalizovaná petechiální purpura, krvácení z nosu, DÚ
- Kromě projevů krvácení fyzikální nález normální
- V krevním obraze těžká trombocytopenie – $3 \times 10^9/l$

Kazuistika I – další vyšetření

- Krevní obraz + diferenciál + manuální diferenciál
 - Koagulace
 - Základní biochemie
- 
- v normě

Otázka 4: pravděpodobná dg.

- A) pseudotrombocytopenie



- B) dřeňový útlum



- C) TTP



- D) ITP

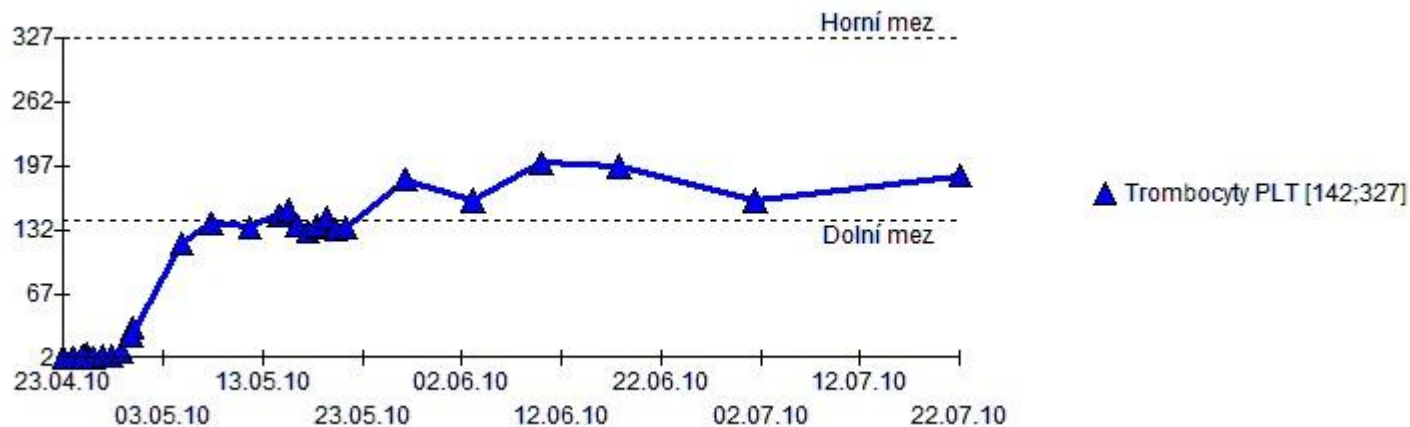


Kazuistika I – další vyšetření

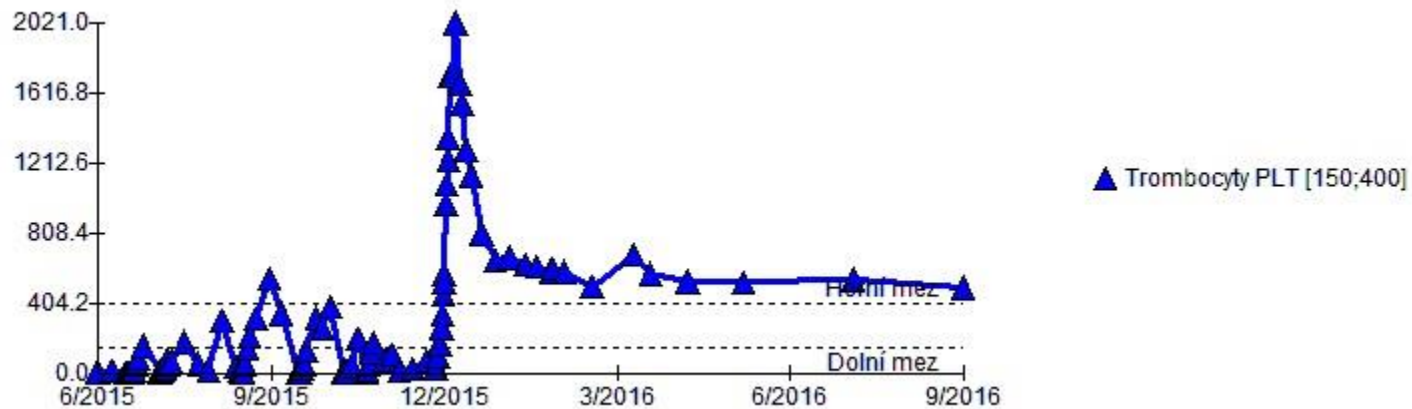
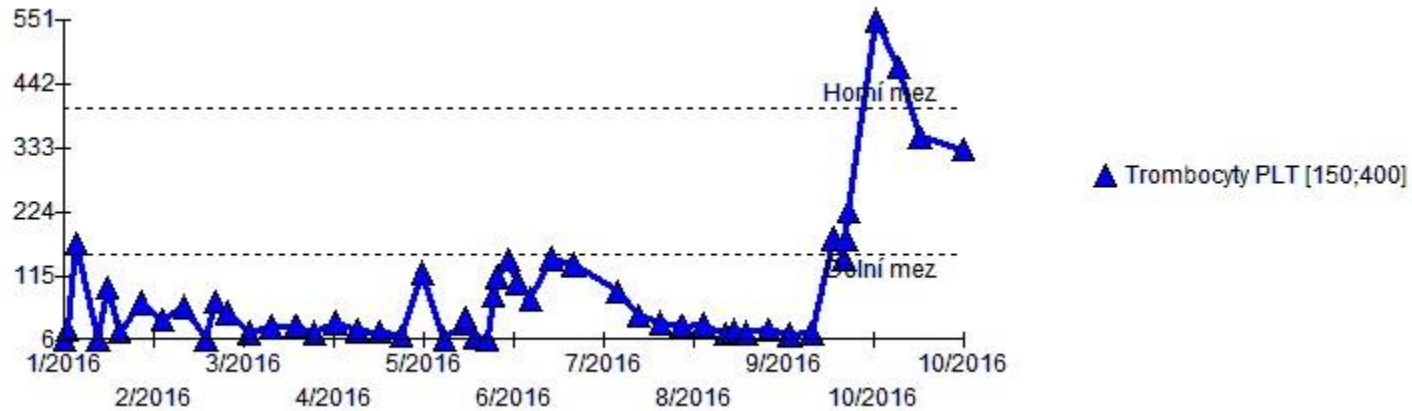
- **Vyšetření k vyloučení sekundární ITP (asi 20%)**
- **Infekce (hepatitida B, C, HIV, ...) - serologie**
- **Autoimunity (SLE, RA, ...) – screening autoimunit**
- **Malignity (lymfoproliferace, ...) – RTG S+P, UZ břicha, ...**

Kazuistika I – terapie

- Kortikosteroidy
- Intravenozní imunoglobuliny
- Imunosuprese
- Splenektomie



ITP po splenektomii



Kazuistika II

- Pacientka, 70 let
- Febrilie, progrese dušnosti
- KO: Leu $7,19 \times 10^9/l$, hemoglobin 108 g/l, trombocyty $39 \times 10^9/l$
- Strojový diferenciál: monocyty $1,98 \times 10^9/l$ (horní mez $1,2 \times 10^9/l$), jinak zcela v normě
- Co dál ???

Kazuistika II

- **Manuální diferenciál: 22,6 % blastů**
- **Kostní dřeň → dg. AML M2**

Kazuistika III

- **Mladá žena, 23 let**
- **V anamnéze chronická thyreoiditida na terapii Euthyroxem, alergická rýma, dyslipidémie, porucha gluk. tolerance, obezita**
- **Několik dní se necítí dobře, celková slabost, výsev petechií na prsou a končetinách, tmavší moč**

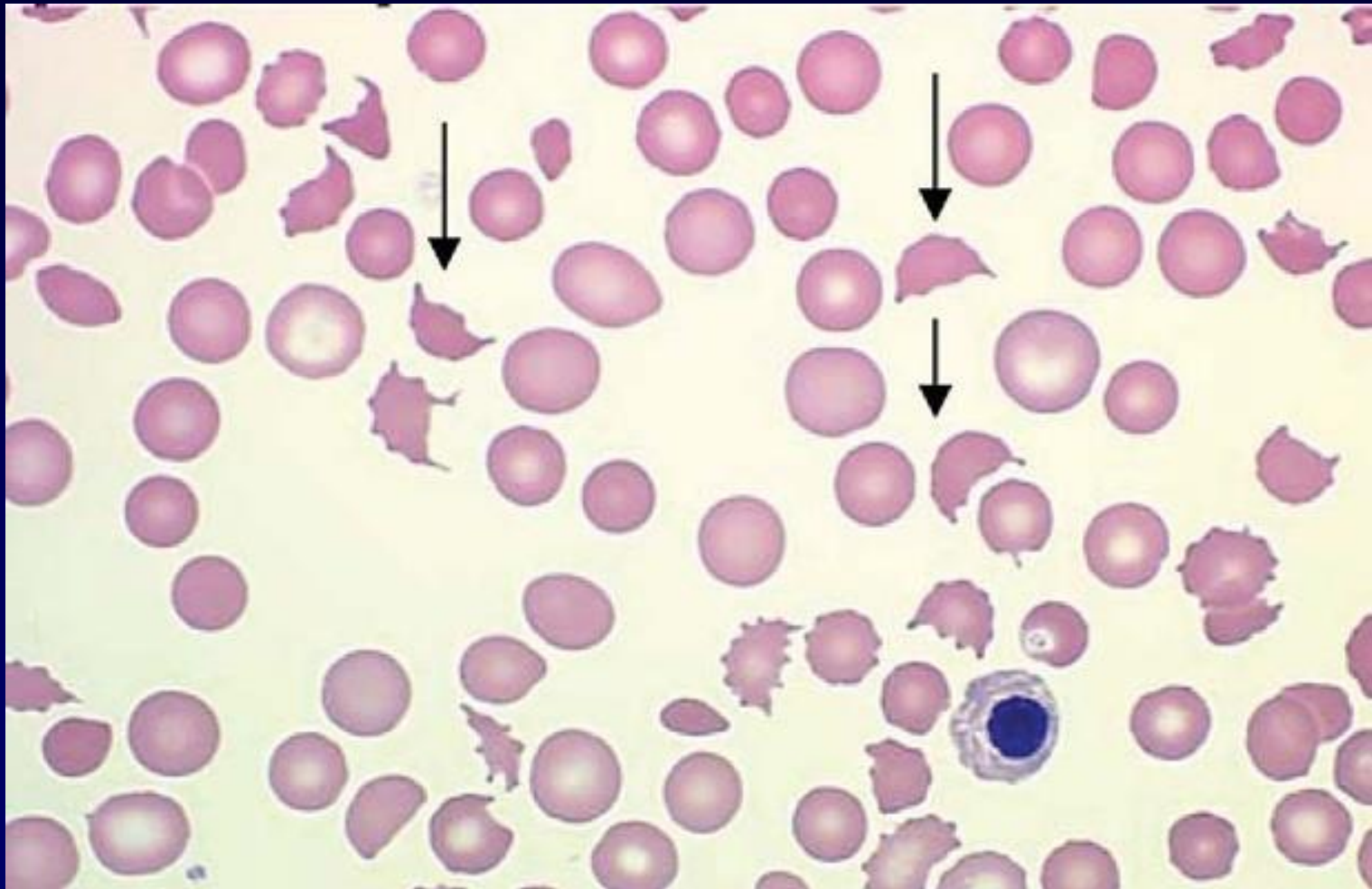
Kazuistika III

- KO: leuko v normě, hemoglobin 77 g/l, trombocyty $29 \times 10^9 / l$
- Diferenciál v normě
- ↑ bilirubin, ↑ LDH, ↓ haptoglobin - ???

Kazuistika III

- KO: leuko v normě, hemoglobin 77 g/l, trombocyty $29 \times 10^9 / l$
- Diferenciál v normě
- ↑ bilirubin, ↑ LDH, ↓ haptoglobin – hemolýza
- Coombsův test negativní

Kazuistika III – nátěr PK



Otázka 5: nález v nátěru

- A) akantocyty



- B) retikulocyty



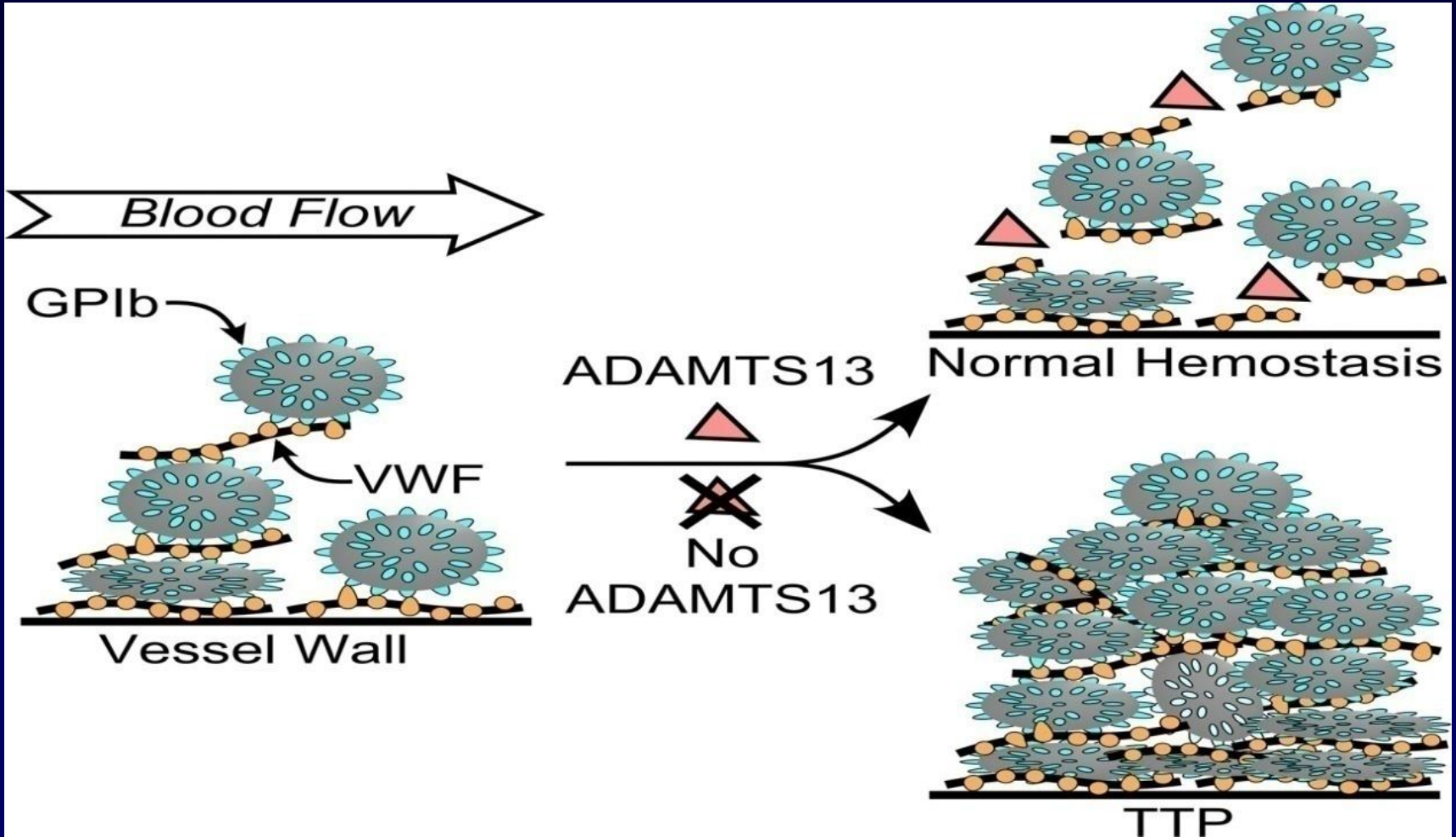
- C) schistocyty



- D) srpkovité erytrocyty



Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)



Diagnoza TTP

- **Klasická diagnostická pentáda**
 - 1) mikroangiopatická hemolytická anémie
 - 2) trombocytopenie
 - 3) neurologické symptomy
 - 4) renální postižení
 - 5) horečky
- Všechny proměnné nalezneme pouze u cca 5% pacientů
- Familiární - zcela raritní, vzniká mutací genu ADAMTS13
- **Získaná – naprostá většina - autoprotiátky proti ADAMTS13**

Terapie TTP

- **Bez terapie umírá 90% pacientů !!**, často poddiagnostikovaná
- **1) Výměnná plazmaferéza** - dochází k substituci ADAMTS13 a zároveň odstranění autoprotilátek inhibujících její aktivitu
- **2) Imunosuprese - kortikosteroidy** - inhibice tvorby autoprotilátek proti ADAMTS13

Kazuistika IV

- Pacient 56 let
- Čtyři epizody zvracení v posledních dvou dnech, zvratky vzhledu kávové sedliny
- KO: Trombocyty $78 \times 10^9/l$, Hb 60g/l
- Prodloužené koagulační časy – APTT 69s, INR 1,88, TT 108s
- Snížený fibrinogen 0,45 g/l
- Snížený AT III 43%
- D-dimery v normě - 281

Kazuistika IV – další výsledky

- **Klinicky ascites, známky anémie, bledý kolorit, tachykardie**
- **Albumin 22 g/l, hyperbilirubinémie, mírná elevace transamináz**
- **Korekční test: normalizace PT, aPTT....deficit faktorů**
- **Příčina koagulopatie ?**

Příčiny poruchy srážení u jaterního postižení

- **Játra místem syntézy i eliminace většiny faktorů**
- **Nedostatek faktorů při poruše syntézy bílkovin**
- **Nedostatek faktorů při zvýšené spotřebě (DIC, ascites)**
- **Dysproteinemie – tvorba faktorů s porušenou funkcí**
- **Zvýšení fibrinolytické aktivity**
- **Poruchy primární hemostázy - trombocytopenie – splenomegalie
- trombocytopatie)**

Kazuistika V

- Pacient 25 let
- Základní dg. akutní myeloidní leukemie
- Aktuálně komplikováno sepsí při pneumonii
- Trombocyty $21 \times 10^9/l$
- Prodloužené koagulační časy – APTT 83,8s, INR 1,9, TT > 180s
- Snížený fibrinogen 0,2 g/l
- Snížený AT III 32%
- Vysoké D-dimery 6436

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)

- **Vždy sekundární stav**
- **Život ohrožující syndrom**
- **Patofyziologicky jde o systémovou aktivaci krevního srážení**
- **Poměr aktivace koagulace (tj množství trombinu)
aktivace fibrinolýzy (množství plazminu)
se odráží v klinickém stavu – trombozy x krvácení**
- **Klinicky – low grade DIC, chronický DIC**
 - **drobné až středně těžké projevy**
 - **akutní DIC – těžké krvácení, rozsáhlé trombozy**

DIC - terapie

- **Odstranění vyvolávající příčiny**
- **Zajištění vitálních funkcí**
- **Substituce:**
 - **Čerstvá mražená plazma (ČMP) 10 ml/kg**
 - **TKS (separátorový trombokonzentrát) k trombo $> 20 \times 10^9/l$**
 - **Erymasy**
 - **Konzentráty antitrombinu**

Otázka 6: v terapii akutní DIC použijete

- A) nízkomolekulární heparin (LMWH)



- B) nefrakcionovaný heparin (UFH)



- C) p.os. antikogulaci (např. warfarin)



- D) u akutní DIC je antikoagulace kontraindikovaná (riziko krvácení)



Kazuistika VI

- 63letý pacient
- Hematurie
- Stp hluboké žilní tromboze před 3 měsíci
- Laboratorně:
- Normální trombocyty $222 \times 10^9/l$
- Prosloužené koagulační časy – **APTT 73,7s, INR 8,6**, ostatní v normě

Otázka 7: nejpravděpodobnější příčina koagulopatie ?

- A) předávkování heparinem (UFH)
- B) předávkování warfarinem
- C) předávkování LMWH
- D) předávkování clopidogrelem

Předávkování Warfarinem

- Blokuje v játrech fyziologické účinky vitamínu K → defektní syntéza faktorů II, VII, IX a X (a XIV)
- Faktory se dostávají do krve, ale jsou neúčinné, protože nemohou vázat Ca^{2+}
- ? Normální hodnoty INR
- ? Cílové hodnoty INR při terapii Warfarinem

Předávkování heparinem u akutní flebotrombozy

- Normální trombocyty $152 \times 10^9/l$
- Prosloužené koagulační časy – **APTT > 180s, INR 3,6, TT > 180s**
- Normální fibrinogen 2,8 g/l, AT III 68%,
- Ale vysoké **D-dimery 3862** – proč ??

„Perlička“ na závěr

- INR > 10
- APTT > 180
- Trombinový čas > 180
- Fibrinogen <0,10
- Antitrombin III 93
- D-Dimer >6400

- Trombocyty v normě

„Perlička“ na závěr

- INR > 10
- APTT > 180
- Trombinový čas > 180
- Fibrinogen <0,10
- Antitrombin III 93
- D-Dimer >6400

- Trombocyty v normě

- 1. vyloučit CHYBU !!! – špatný odběr, chyba v laboratoři,
- 2.

Otázka 8

- A) otrava jedem na krysy
- B) uštknutí hadem
- C) otrava houbami
- D) diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)