



Poruchy krve tvorby Poruchy krevního srážení

14.5.2008



Indexy erytrocytů

- ✓ **Retikulocytární produkční index (RPI)**
- ✓ $RPI = RP \times Ht / NormHt$
- ✓ Norma: 1 – 2
- ✓ $RPI < 2$ s anémií indikuje sníženou produkci ery
- ✓ $RPI > 2$ s anémií indikuje hemolýzu, která vede ke kompenzaci zvýšenou produkcí erytrocytů



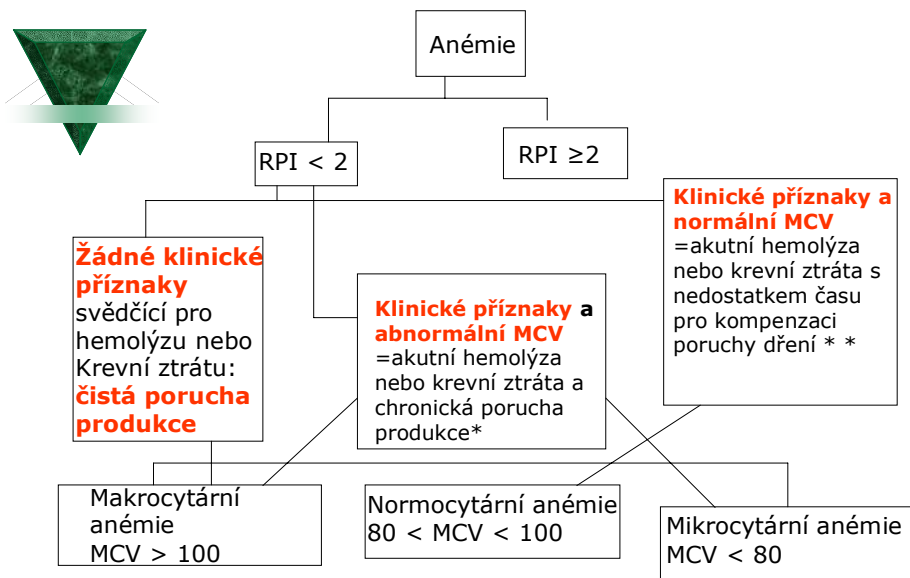
Příklad výpočtu RPI

- ✓ **Hematokrit (%).....Korekce na přežití/zrání retikulocytů**
- ✓ 36-45.....1,0
- ✓ 26-35.....1,5
- ✓ 16-25.....2,0
- ✓ 15 a méně.....2,5
- ✓ Takže při počtu retikulocytů 5%, hemoglobinu 7,5 g/dL, hematokritu 25%, bude RPI u pacienta:
- ✓ $5 \times [korigovaný\ počet\ retikulocytů\ podle\ Ht] = 5 \times (25/45) / 2 = 1,4$



Indexy erytrocytů

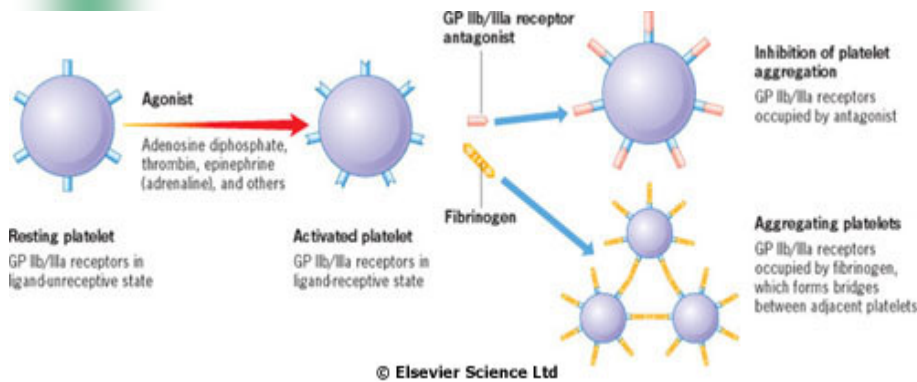
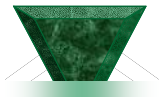
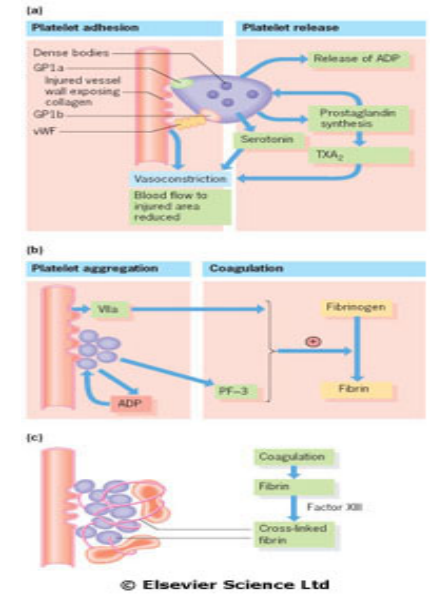
- ✓ **MCV**-střední objem erytrocytu
 $MCV = Ht / RBC$ (Norma: 80-96 fL)
- ✓ **MCH** je množství Hb v jednom erytrocytu
(↓ u mikrocytárních, ↑ u makrocytárních anémií)
 $MCH = Hgb / RBC$ (norma 26,3- 33,8 pg/ery)
- ✓ **MCHC** střední koncentrace Hb
 $MCHC = Hgb / Ht$ (norma 32-36 g/dl).



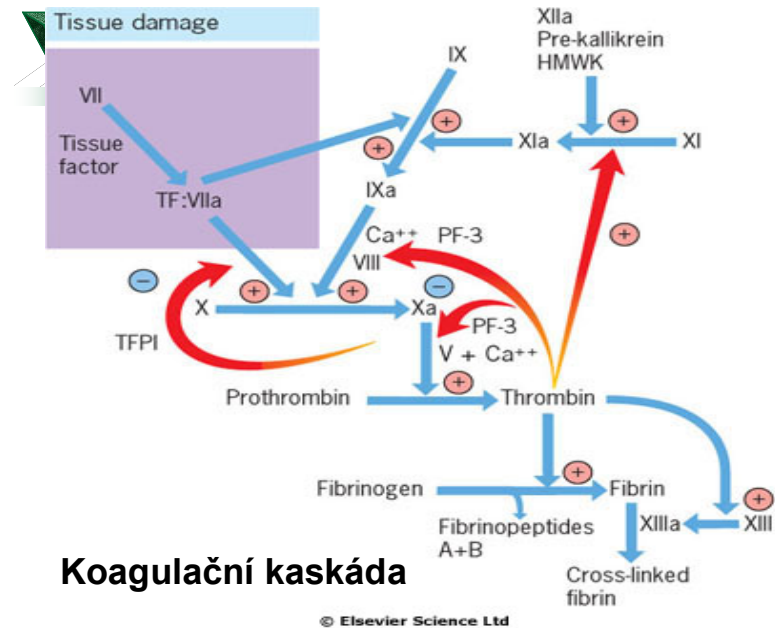
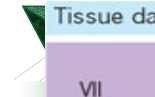
*např. srpkovitá anémie s nedostatkem Fe aj. s více než 1 příčinou anémie
 * * např. dřevový útlum nebo anémie u chronických nemocí



Primární a sekundární hemostáza

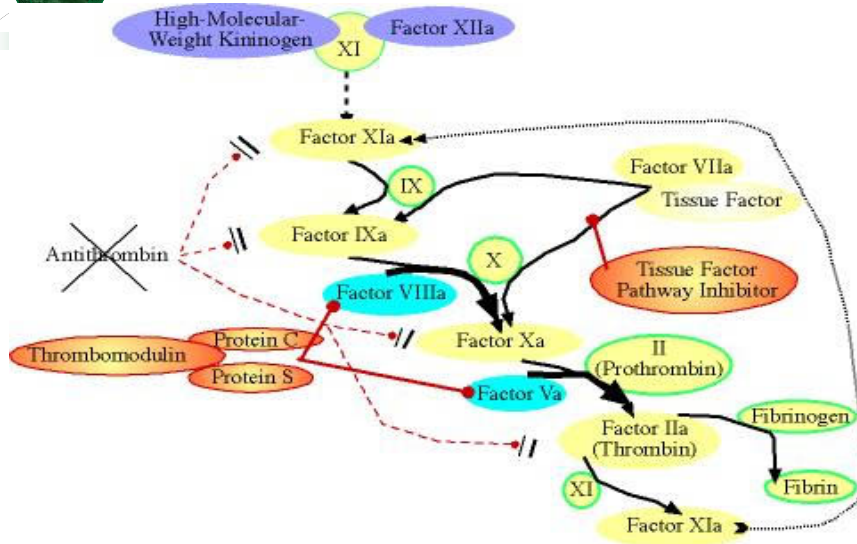


Role glykoproteinů IIB/IIA v destičkové agregaci a inhibice destičkové agregaci inhibitory receptorů pro glykoproteiny IIB/IIA
New England Journal of Medicine 332: 1554.

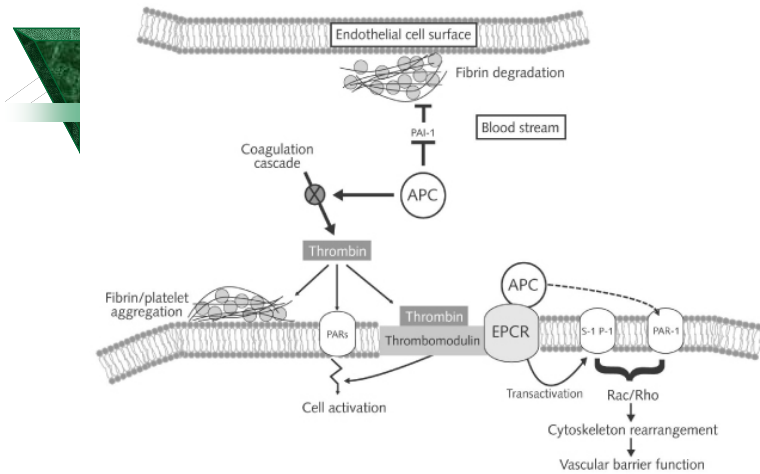
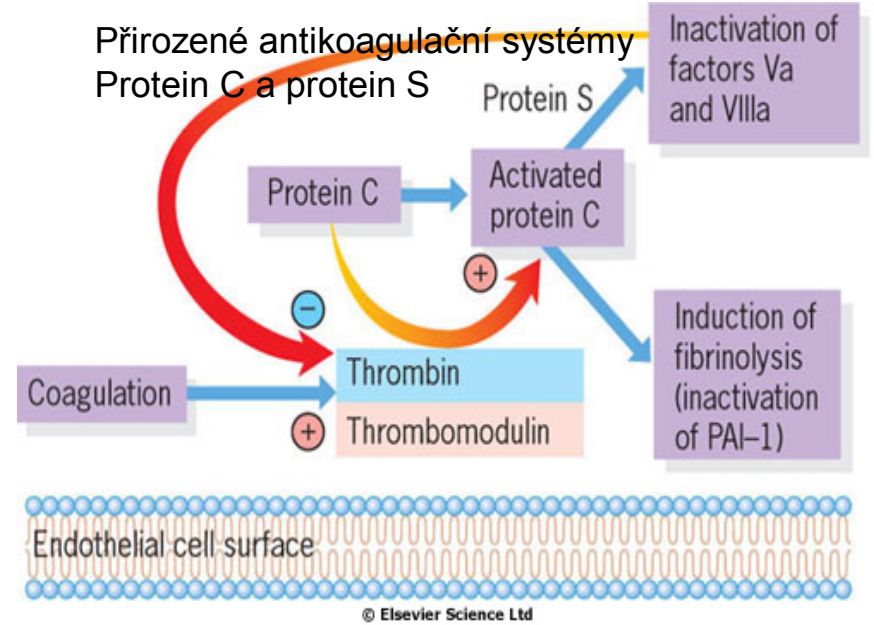


Koagulační kaskáda

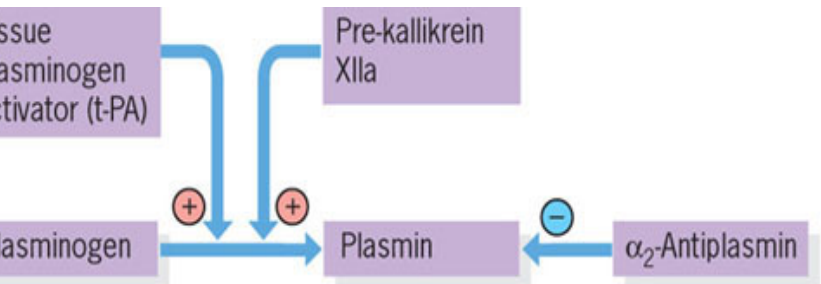
Přirozené antikoagulační systémy- antitrombin III



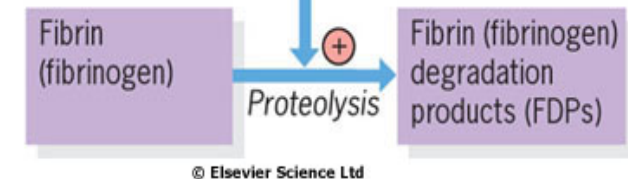
Přirozené antikoagulační systémy Protein C a protein S



Protein C: modulační složka trombinu a buněčná signalizace.
 APC, aktivovaný protein C; EPCR, endothelial protein C receptor; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; PAR, protease-activated receptor; Rac, ras-related protein; Rho, ras-homolog; S-1 P-1; sphingosine 1 phosphate 1-receptor.



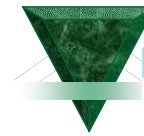
Fibrinolýza



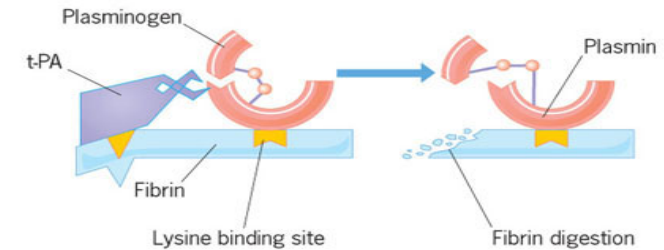


Protein C

- ✓ Protein C je aktivován na povrchu vaskulárních endoteliálních buněk komplexem trombin-trombomodulin.
- ✓ APC způsobuje down-regulaci tvorby trombinu inaktivací g faktorů (F)V a FVIIIa.
- ✓ Rychlost aktivace proteinu C je schopen zvýšit endoteliální receptor pro protein C (EPCR).
- ✓ Adekvátní tvorba APC závisí na precizní souhře trombinu, trombomodulinu, proteinu C a EPCT na povrchu endoteliálních buněk.
- ✓ Jakákoliv změna modifikuje riziko trombózy.



(a) Conversion of plasminogen to plasmin

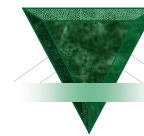


(b) Plasmin α_2 -antiplasmin complex



Hemostáza fyziologicky

- ✓ Tělo se udržuje v podmínkách **rovnováhy mezi koagulací a fibrinolýzou**.
- ✓ **Aktivace koagulační kaskády** vede k tvorbě trombinu, který konvertuje fibrinogen na fibrin; stabilní fibrinová zátka je konečným produktem hemostázy.
- ✓ **Fibrinolytický systém** štěpí fibrinogen a fibrin. Při aktivaci tohoto systému vzniká plasmin, který rozkládá fibrinové zátky.
- ✓ Při štěpení fibrinogenu a fibrinu vznikají **FDP** (produkty degradace fibrinu).
- ✓ Pro celou homeostázu je kritická přítomnost **trombinu**.



DIC

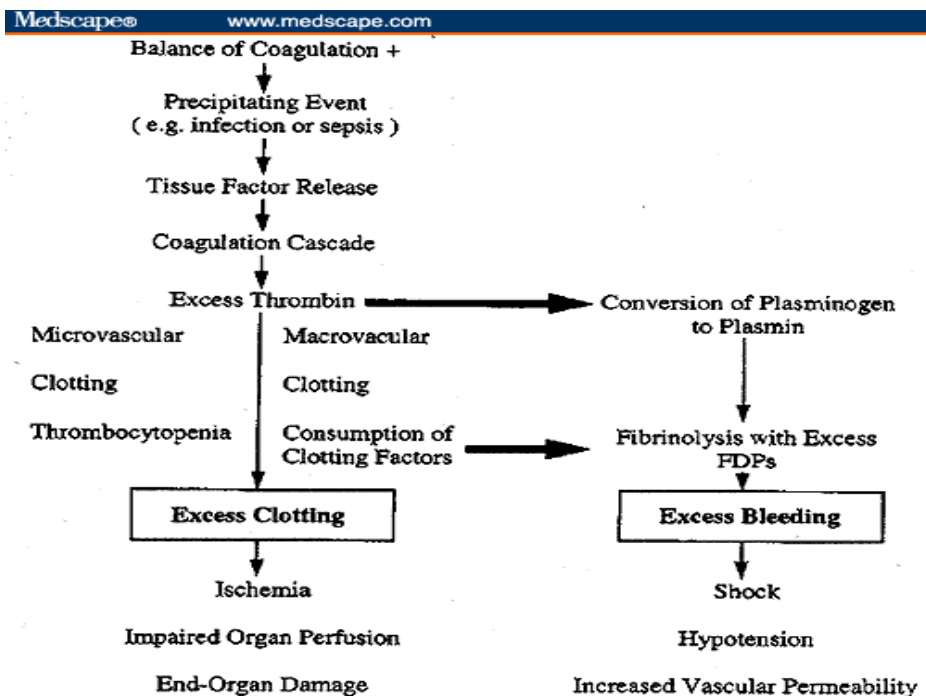
- ✓ DIC je hyperkoagulační stav, který se objevuje při mnohých stavech.
- ✓ Dochází k neadekvátní hyperstimulaci koagulace s následným rozvojem trombózy a hemoragie.
- ✓ Hyperkoagulace se objevuje v počátečních fázích rozvoje DIC: v mikrocirkulaci mnohých orgánů vznikají malé tromby. Aktivuje se fibrinolýza, dochází k vyčerpání koagulačních faktorů, což vede k závažnému krvácení.
- ✓ Difúzní trombóza mikrocirkulace i větších cév vede k ischemii a poškození cílových orgánů.

DIC

- ✓ DIC akutní a chronický.
- ✓ Chronický DIC je definován jako stav intravaskulární koagulace s malými poruchami hemostázy.
- ✓ Vyskytuje se u pacientů s tumory a projevuje se jako lokalizované trombotické příhody (např. hluboké žilní trombózy).
- ✓ Akutní forma se považuje za extrémní stupeň intravaskulární koagulace s kompletním rozbitím všech fyziologických hemostatických vazeb. Vysoký stupeň mortality.



- ✓ Kritickým mediátorem pro DIC je uvolnění transmembránového glykoproteinu zvaného **tkáňový faktor** (*tissue factor, TF*). TF je přítomen na povrchu mnoha buněk (endotheliální buňky, makrofágy, monocyty), ale normálně nejsou v kontaktu s celou cirkulací.
- ✓ Do kontaktu se dostávají v okamžiku poškození cévní stěny. Uvolňuje se po vystavení cévní stěny cytokinům (tumor necrosis factor) a endotoxinu. To hraje velkou roli při rozvoji DIC u septických stavů.
- ✓ TF se váže as koagulačními faktory, což vede k aktivaci obou cest koagulační kaskády.



DIC

- ✓ Nadbytek cirkulujícího trombinu vede k aktivaci **fibrinolýzy**, což má za následek tvorbu FDP s mocnými antikoagulačními vlastnostmi, což dále podporuje rozvoj hemoragie.
- ✓ Plasmin v nadbytku aktivuje také **komplementový a kininové systémy**. Tato aktivace vede ke klinickým symptomům jako šok, hypotenze a projevy zvýšené cévní permeability.

DIC

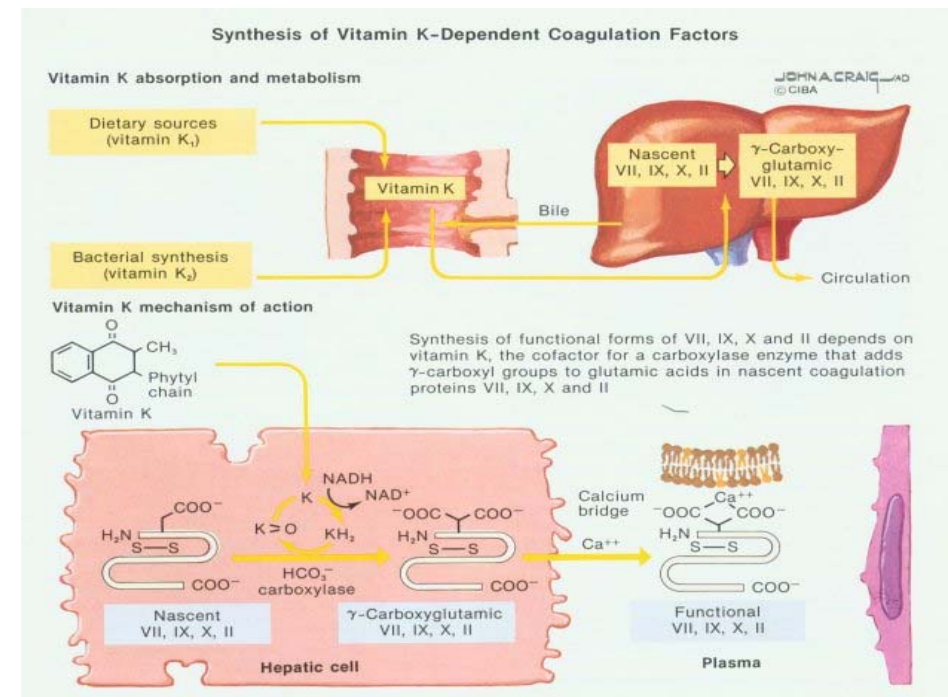
- ✓ Vyšší **spotřeba** se týká také **přirozených antikoagulačních** faktorů, což dále podporuje tendenci ke krevnímu srážení.
- ✓ **Spotřeba srážecích faktorů** vede nakonec ke krvácení.

Hypokoagulační stavy

- ✓ Vrozené
- ✓ Získané

Nedostatek vitamínu K

- ✓ Nedostatek ve stravě
- ✓ Neadekvátní syntéza střevními bakteriemi
- ✓ Abnormální absorpce z tenkého střeva
- ✓ Léky (antivitaminy K-coumadin)



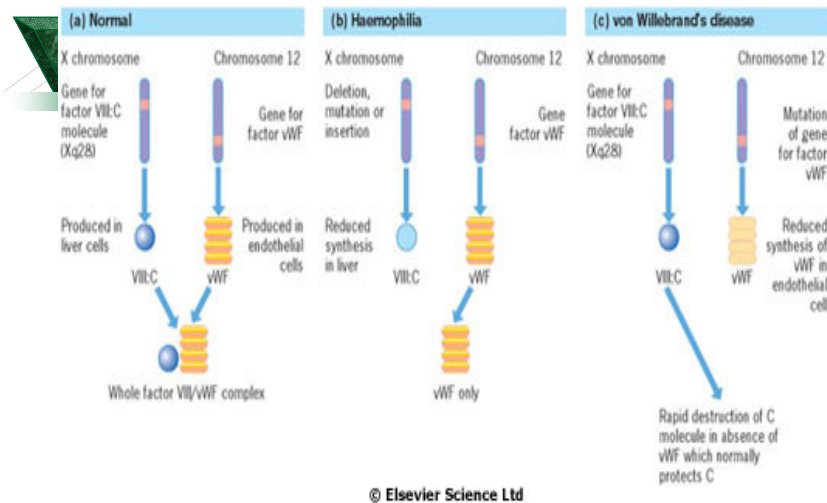
Klinický obraz

- ✔ Krvácení u
- ✔ Hospitalizovaných pacientů s umělou výživou a antibiotiky
- ✔ Novorozenci, zvláště nezralí, s nedostatečnou funkcí jater
- ✔ Abnormality absorbce tuků
- ✔ Deficity žlučových kyselin



von Willebrandův faktor

- ✔ Jeho funkce jsou kritickým iniciálním mostem mezi destičkovým kontaktem a poškozenou cévní stěnou.
- ✔ VWF je nosič pro faktor VIII.
- ✔ Abnormality vWF vedou k nemoci von Willebranda, která je nečastější vrozenou poruchou spojenou s krvácením.



- (a) Syntéza faktoru VIII.
- (b) Hemofilie A má defektní syntézu faktoru VIIIc.
- (c) von Willebrandova nemoc má redukovanou syntézu vWF



von Willebrand Faktor-genetika

- ✔ U nejčastějšího **typu 1** molekulární základ nejasný.
- ✔ U některých pacientů vede inaktivující mutace v vWf genu k poklesu plasmatických hladin vWf, což vede ke krvácení; u jiných tatáž změna nevede k významnému problému.
- ✔ Proto se předpokládá existence genů-modifikátorů. Ty zřejmě zodpovídají za širokou variaci v hladinách vWf u zdravé populace.



Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

- ✓ Nedostatek proteinu, který normálně parciálně štěpí vWf.
- ✓ Mutace v genu pro *ADAMTS13* je přítomna téměř u všech pacientů s vrozenou formou TTP.



Defekty zodpovědné za vrozené hyperkoagulační stavy

- ✓ Rezistence na aktivovaný protein C (Faktor V Leiden)
- ✓ Deficit proteinu S
- ✓ Deficit proteinu C
- ✓ Deficit antitrombinu III
- ✓ Hyperhomocysteinémie
- ✓ Alela 20210A v 3' oblasti genu pro protrombin
- ✓ Dysplasminogenemie
- ✓ Vysoké hladiny PAI
- ✓ Dysfibrinogenémie
- ✓ Zvýšený faktor VIII



Defekty zodpovědné za získané hyperkoagulační stavy

- ✓ Antifosfolipidový syndrom
- ✓ Hyperhomocysteinémie
- ✓ Dysproteinémie
- ✓ Heparinem-indukovaný hyperkoagulační stav
- ✓ Estrogeny
 - hormonální antikoncepce
 - hormone replacement therapy

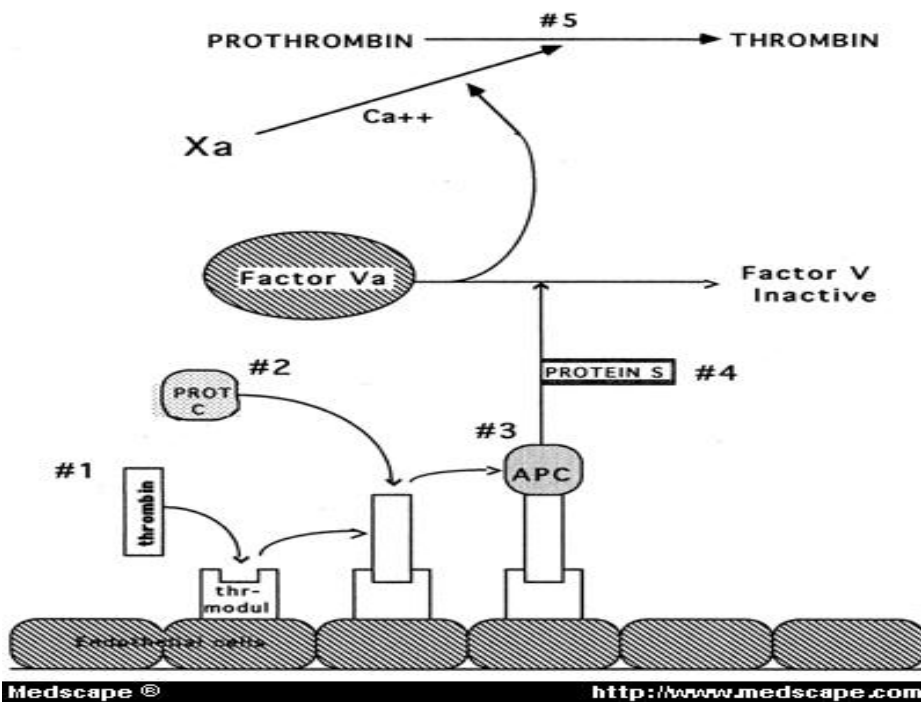
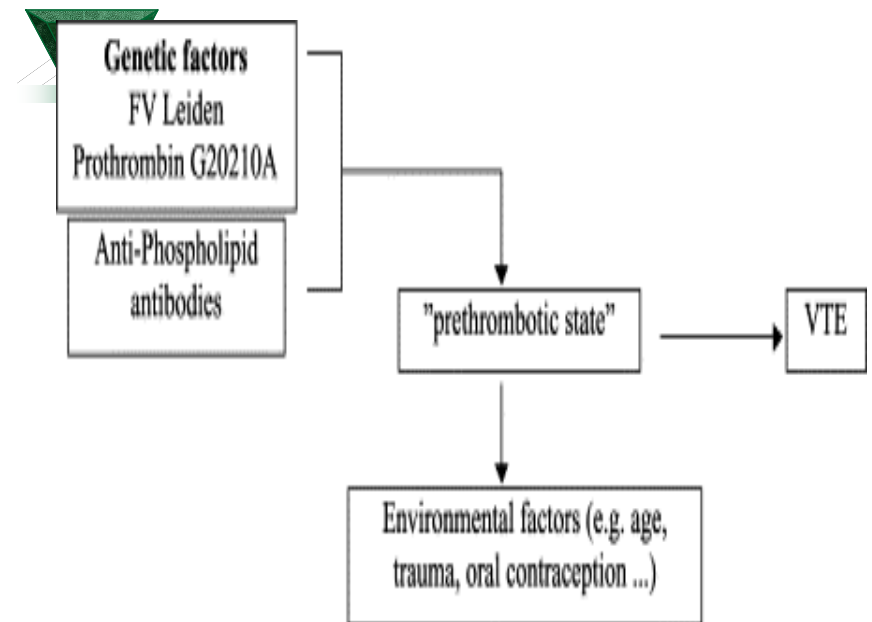


Defekty odpovědné za hyperkoagulační stav- nekoagulační faktory

- ✓ Malignity
- ✓ Těhotenství
- ✓ Immobilizace
- ✓ Operační výkon
- ✓ Trauma

Koagulační faktor V

- Genetická porucha faktoru V má za následek parahemofilii.
- Bodová mutace v genu pro faktor V, která zvyšuje funkci proteinu (faktor V Leiden) se vyskytuje u 2-7 = populace a je přítomen až u 50% stavů spojených s poruchami koagulace.
- 10 % lidí s tímto faktorem bude mít v průběhu života závažný koagulační stav ve srovnání s 90%, kteří zůstanou asymptomaticí.



Rezistence na aktivovaný protein C

- Rezistence na APC je způsobena bodovou mutací v genu pro faktor V (Leidenská mutace).
- Záměna Arg 506 Gly vede k tvorbě faktoru V, který je rezistentní na proteolytickou destrukci aktivovaným proteinem C.
- Normální faktor V je štěpen v místě argininu v pozici 506, přičemž 70% destrukce se děje v místě argininu v poloze 306 a 30% na argininu 679. Protein S spolupracuje s proteinem C v pozici argininu 306; proto v přítomnosti faktoru V Leiden systém částečně funguje: Naopak při současném výskytu deficitu proteinu S a faktoru V Leiden se protrombotický potenciál zvyšuje.



Hyperkoagulační stav indukovaný heparinem

- ✔ Na rozdíl od časté trombocytopenie asociované s heparinem je „heparinem indukovaný hyperkoagulační stav“ vzácný.
- ✔ Vytvářejí se IgG protilátky proti komplexům destičky-heparin, které se vážou na destičkové Fc receptory a na endoteliální buňky, kde způsobují trombotizaci cévy a následnou trombocytopenii.
- ✔ Tuto situaci může potencovat warfarin dalším poklesem proteinu C.
- ✔ Léčení (až purpura fulminans) - vysazení heparinu.
- ✔ Nízkomolekulární heparin (LMWH) je rizikový, protože má potenciálně zkříženou reaktivitu s protilátkami proti heparinu.