

Trombocytopenické purpury

P. Salaj

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ředitel prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

Souhrn: Trombocytopenické purpury představují etiologicky nesourodou skupinu nemocí charakterizovaných krvácivou diatézou při různě hlubokém poklesu počtu trombocytů. I když obecně platí, že rozsah krvácivé diatézy stoupá s poklesem počtu trombocytů, prognóza pacienta je více závislá na typu onemocnění než na absolutním počtu trombocytů. Z toho plyne nutnost podrobné diferenciální diagnostiky všech trombocytopenií, hlavně když si uvědomíme, že pokles trombocytů je ve většině případů jenom jedním z projevů jiného onemocnění. Z etiopatogenetického hlediska k trombocytopeniím dochází v důsledku snížené produkce trombocytů nebo při jejich zvýšené periferní destrukci, případně sekvestraci trombocytů v retikuloendoteliálním systému. Za nejzávažnější skupinu trombocytopenických purpur lze považovat konzumpční, neimunní trombocytopenie. Jsou spojeny s rizikem závažných krvácení a konzumpční mikroangiopatií s následnou ischemizací postižených orgánů.

Klíčová slova: trombocytopenické purpury – krvácení – trombocyty – konzumpční trombocytopenie

Thrombocytopenic purpuras

Summary: Thrombocytopenic purpura represents a heterogeneous group of diseases which is characterized by bleeding tendency and a low number of platelets. In general, the risk of bleeding increases with a decreased number of platelets. However, the patient prognosis depends more on the type and cause of disease than on platelet numbers. The detailed differential diagnosis of thrombocytopenia is very important because the reduced number of platelets is only one of the symptoms associated with other diseases. Pathophysiological etiology of thrombocytopenias is characterized by low platelet production, higher platelet destruction in blood stream or sequestration of platelet in reticulo-endothelial system. Consumptive non-autoimmune thrombocytopenias are the most risky from the group of thrombocytopenic purpura. They represent high risk of a severe bleeding and consumptive microangiopathy connected with organ ischemia.

Key words: thrombocytopenic purpura – bleeding – platelets – consumptive microangiopathy

Úvod

Trombocytopenie je obecně definována jako snížený počet trombocytů pod $140 \times 10^9/l$ v periferní krvi. Není to samostatné onemocnění, ale laboratorní nález, který je nutno ozřejmit z hlediska etiologie, klinického významu a rizika pro pacienta. Z etiopatogenetického hlediska k trombocytopeniím dochází v důsledku snížené produkce trombocytů nebo při jejich zvýšené periferní destrukci, případně sekvestraci trombocytů v retikuloendoteliálním systému. Trombocytopenické purpury představují etiologicky nesourodou skupinu nemocí charakterizovaných krvácivou diatézou při různě hlubokém poklesu počtu trombocytů. I když obecně platí, že rozsah krvácivé diatézy stoupá s poklesem počtu trombocytů, prognóza pacienta je více závislá na

typu onemocnění než na absolutním počtu trombocytů.

1. Trombocytopenické purpury se snížením trombocytární produkce

Představují nesourodou skupinu onemocnění charakterizovanou nedostatečnou nebo neefektivní trombopoézou. Příčinou insuficientní produkce trombocytů může být aplazie nebo infiltrace kostní dřeně, případně podávání léků s myelotoxickým účinkem (např. cytostatika, thiazidová diuretika, estrogeny). Tíže trombocytopenie, její délka a rozsah krvácení je u těchto pacientů variabilní. Kompletní vyšetření kostní dřeně je nezbytnou součástí diferenciální diagnostiky těchto poruch.

Do této skupiny patří i velice raritní **hereditární trombocytopenie**, které jsou často falešně diagnostiko-

vány a léčeny jako imunní trombocytopenie. Většinou se jedná o izolované trombocytopenie, které bývají asociovány s morfologickými poruchami trombocytů. Záchyt mikrotrombocytů je například typický pro Wiskotův-Aldrichův syndrom a trombocytopenii vázanou na chromozom X. Makrotrombocyty nacházíme u May-Hegglinovy anomálie, Fechtnerova syndromu a Sebastianova syndromu. U těchto pacientů pozorujeme typický rodinný výskyt poruchy, celoživotní anamnézu trombocytopenie se zvýšeným sklonem ke krvácení.

2. Trombocytopenické purpury ze zvýšené sekvestrace trombocytů

U dospělého člověka je denní produkce trombocytů kolem $150 \times 10^9/l$, přičemž až 1/3 z tohoto množství je

fyziologicky sekvistrována ve slezině a 2/3 kolují v periferní krvi. Vlivem splenomegalie může dojít k takové změně poměru sekvistrovaných a volně cirkulujících trombocytů, že ve slezině je kumulováno až 90 % celkového objemu. Při podezření na tento typ trombocytopenické purpury je nutné objasnit původ *hypersplenizmu*. Příčinou splenomegalie bývá nejčastěji nádorová infiltrace, infekce, venostáza nebo hemolýza.

3. Trombocytopenické purpury ze zvýšené trombocytární destrukce

Rozlišujeme 2 základní mechanizmy zvýšené trombocytární destrukce, imunní a neimunní.

K *imunní* destrukci trombocytů dochází v důsledku vazby specifických nebo nespecifických protilátek na povrch krevních trombocytů, která vede k jejich zvýšenému imunologickému odstranění. Do této skupiny kromě idiopatické trombocytopenické purpury patří i potransfuzní purpura a novorozenecká aloimunní trombocytopenie. Trombocytopenie v důsledku tvorby antitrombocytárních protilátek může být součástí kteréhokoliv systémového autoimunitního procesu. K *neimunním* trombocytopeniím ze zvýšené destrukce zařazujeme diseminovanou intravaskulární koagulopatii, trombotickou trombocytopenickou purpuru a hemolyticko-uremický syndrom. U těchto stavů je trombocytopenie následkem periferní konzumpce, hlavně v oblasti mikrocirkulace.

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)

Pojmem ITP označujeme trombocytopenii, ke které dochází v důsledku zvýšené sekvestrace a destrukce imunně alterovaných trombocytů v retikuloendoteliálním systému (RES). Patří mezi nejčastější autoimunitní choroby v hematologii. Příčinou zvýšené trombocytární destrukce je tvorba antitrombocytárních protilátek, namířených proti 1 nebo více membránových glykoproteinům [2].

Jsou zachytitelné u 50–80 % pacientů s ITP a většinou jde o protilátky třídy IgG, méně často IgM a IgA [3,8]. Vzhledem k tomu, že se antitrombocytární protilátky vyskytují i u jiných autoimunitních nemocí, nelze je považovat za test specifický pro ITP. U akutní formy ITP, často se objevující s 1–3týdenním intervalem po virové infekci, se na senzibilizaci trombocytů podílí i vazba preformovaných imunokomplexů (virus–protilátka) na trombocytární membránu. Hlavním místem trombocytární destrukce u ITP je slezina, ale podílí se na ní i RES jater a kostní dřeň.

ITP patří k nemocem diagnostikovaným per exclusionem, je principiálně postavená na anamnéze, objektivním vyšetření, vyšetření kompletního krevního obrazu a krevního nátěru, které mohou vyloučit jiné příčiny trombocytopenie [7]. V krevním nátěru nacházíme normální morfologický nález v bílé a červené řadě. Jedinou abnormalitou je snížený počet (neobvykle velkých) trombocytů. Punkce kostní dřeň je indikována jenom z důvodu diferenciální diagnózy, a to u pacientů ve věku nad 60 let, před splenektomií a při refrakterní trombocytopenii perzistující 6–12 měsíců [7]. Vyšetření trombokinety pomocí trombocytů značených radioaktivním ^{51}Cr nebo ^{111}In prokáže u většiny pacientů s ITP zkrácenou životnost krevních destiček a jejich zvýšenou sekvestraci ve slezině.

Jedinou klinickou známkou onemocnění je hemoragická diatéza hlavně purpurového typu: petechie, hematomy a ekchymózy, případně epistaxe, gingivální krvácení a menometroragie. Méně časté je gastrointestinální krvácení a hematurie. Ke krvácení do CNS dochází jenom asi u 1 % pacientů, ale jeho riziko stoupá s věkem.

Dětská forma ITP je charakteristická akutním začátkem s infekční atakou v předchorobí, hlavně virového původu. Spouštěcím mechanismem může být i vakcinace. Až v 90 %

případů dochází k spontánnímu ústupu do 6 měsíců. U 10 % dětských pacientů onemocnění přechází do chronicity, přičemž riziko vzniku chronické formy ITP stoupá s věkem dítěte. Chronická forma ITP začíná plíživě, často bez prokazatelné infekční anamnézy. Relapsy onemocnění jsou časté, někdy cyklického charakteru.

K medikamentózní terapii pacientů s ITP přistupujeme až při poklesu počtu trombocytů na $20\text{--}30 \times 10^9/\text{l}$, respektive při počtu pod $50 \times 10^9/\text{l}$ a slizniční hemoragické diatéze, nebo přítomných rizikových faktorech z hlediska krvácení (hypertenze, peptický vřed) [7]. Hospitalizace je indikována u nemocných se slizničním krvácením při počtu trombocytů pod $20 \times 10^9/\text{l}$. Lékem volby v indukční terapii ITP jsou kortikoidy, případně intravenózní imunoglobuliny. Až 75 % pacientů odpoví na terapii, ale jenom 10–20 % pacientů zůstane v dlouhodobé remisi při snižování a vysazení kortikoidů [7]. V případech rezistence na kortikoidy nebo při potřebě trvalé kortikoterapie k udržení počtu trombocytů nad $30 \times 10^9/\text{l}$ je indikována splenektomie. Přibližně u 25 % nemocných je terapie kortikoidy a splenektomie neúspěšná, tito pacienti většinou neodpovídají ani na další, hlavně imunosupresivní léčbu, a přecházejí do chronické fáze onemocnění.

Pacienti s dětskou, akutní formou ITP mají podstatně lepší prognózu, ke spontánním remisím dochází až v 90 % případů, na rozdíl od 10 % u pacientů s chronickou formou. Celková mortalita je do 1 % u dětských ITP a do 5 % u chronických forem v dospělosti.

Heparinem indukovaná trombocytopenie II. typu (HIT II)

Heparinem indukovaná trombocytopenie II. typu (HIT II), také nazývaná heparinem indukovaná trombocytopenie/trombotický syndrom (HITTS), je život ohrožující syndrom

charakterizovaný různě hlubokou trombocytopenií a trombotickými komplikacemi vznikajícími v souvislosti s podáváním heparinu. Příčinou onemocnění je tvorba protilátek (nejčastěji třídy IgG) proti komplexu heparin + trombocytární faktor 4 (H-PF4). Vazbou protilátky na komplex H-PF4 dochází k aktivaci trombocytů (uvolnění obsahu granul, zvýšená syntéza tromboxanu, trombocytární hyperagregace) a konzumpční trombocytopenii s následným hyperkoagulačně-protrombotickým stavem. Riziko rozvoje trombózy je větší u pacientů s aterosklerózou, po nedávné vaskulární traumatizaci (např. katetrizace) nebo při pooperační imobilizaci [1]. Specifické HIT protilátky mohou také reagovat i s antigenními komplexy složenými z nízkomolekulárních heparinů a neheparinových glykosaminoglykanů. Výskyt HIT je variabilní, závislý na typu použitého heparinu, častější (2–3 % pacientů) je incidence u nefrakcionovaných heparinů (UFH – unfractionated heparin) než u frakcionovaných nízkomolekulárních heparinů (LMWH – low molecular weight heparin) – méně než 1 % pacientů, dále na terapeutické dávce, délce terapie a celkovém stavu pacienta. Přibližně 20 % těchto pacientů je ohroženo rozvojem trombózy.

Iniciálním klinickým projevem HIT II bývá trombocytopenie, která se objevuje mezi 4.–20. dnem po zahájení heparinizace, většinou do 10. dne. Výjimečně, hlavně u nemocných, kteří byli heparinem léčeni v průběhu posledních 3 měsíců, klesá počet trombocytů dříve. Hloubka trombocytopenie kolísá mezi $20\text{--}150 \times 10^9/\text{l}$, s mediánem kolem $50 \times 10^9/\text{l}$. U části nemocných i při poklesu trombocytů o 30–50 % výchozích hodnot, nemusí jejich absolutní počty klesnout pod laboratorní hranici trombocytopenie, přesto jsou ohroženi trombózou. Proto je z diagnostického hlediska důležitější záchyt samotného poklesu počtu trombocytů než jejich absolutní počet.

Krvácivé projevy jsou u HIT zřídka, nemocného ohrožují hlavně trombotické příhody, které mohou být mylně hodnoceny jako selhání terapie heparinem. Trombóza při HIT může postihnout jak venózní, tak arteriální řečiště [4]. Při subkutánní aplikaci heparinu mohou být první známkou HIT lokalizované kožní reakce až nekrózy v místech vpichů. K celkovým příznakům asociovaným s HIT patří febrilie, zimnice, tachykardie, hypotenze, dušnost, bolest na hrudi, nauzea a zvracení, případně přechodná globální amnezie (hlavně po intravenózní bolusové aplikaci heparinu).

Laboratorní vyšetřovací metody lze rozdělit do 2 skupin: na testy funkční a sérologické. Jejich senzitivita a specificita je rozdílná. Vzhledem k tomu, že metodicky se vzájemně doplňují, je doporučováno paralelní provádění obou typů testů.

Terapie pacientů s prokázanou HIT zahrnuje okamžité vysazení aplikovaného heparinu (včetně odstranění katetrů potažených heparinem) a nasazení alternativní antikoagulační terapie [1]. Obecně je v současnosti doporučována aplikace léků blokujících generaci trombinu: rekombinantní hirudiny a syntetické inhibitory trombinu (přímá redukce generace trombinu), nebo danaparoidu sodného (nepřímá blokáda generace trombinu pomocí inhibice faktoru Xa). Nasazení dikumarolové antikoagulační terapie je rizikové z hlediska retrombóz, případně akraálních gangrén během prvních dnů léčby (pokles proteinu C). Součástí prevence HIT je uvažovaná indikace heparinizace jak z hlediska dávky, tak i jejího trvání. Někteří autoři upřednostňují používání heparinů prasečího původu před hovězím pro sníženou incidenci HIT (1 % vs 5 %).

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura je těžké multisystémové

onemocnění charakterizované vzájemnou kombinací pentády příznaků: mikroangiopatické hemolytické anémie, konzumpční trombocytopenie, fluktuujícího neurologického nálezu, teploty a poruchy renálních funkcí. Onemocnění je spojeno s tvorbou okluzí v terminálních arteriolách a kapilárách, ke kterým dochází v důsledku deficitu proteázy (depolymerázy) štěpící multimery vWF. Následkem toho se v plazmě pacientů objevují nenaštipané neobvykle velké multimery vWF (ULvWFM – unusually large vWF multimers), které za podmínek zvýšeného smykového stresu (shear stress) indukují trombocytární hyperagregaci s následnou konzumpční trombocytopenií, hemolýzou a ischemizací postižených orgánů. Příčinou deficitu je buď vrozený defekt (familiární forma TTP), nebo specifický inhibitor (autoprotilátka) štěpící proteázy (získané formy TTP). Z tohoto hlediska TTP můžeme dělit na idiopatickou, familiární a sekundární formu [5,6,11]. Zvýšený výskyt TTP je udáván v souvislosti s infekcí, těhotenstvím, u nádorových a autoimunitních nemocí, po cyklosporinu A, tiklopidinu, mitomycinu C, chininu a po transplantaci hemopoetických buněk.

Trombotické okluze mohou postihnout kterýkoliv orgán lidského těla, s predominantní alterací mozku, ledvin a srdce. Klasická pentáda příznaků se vyskytuje asi u 40 % pacientů. Ale kombinací anémie a trombocytopenie nacházíme u všech nemocných [9]. Klinický obraz pacientů je variabilní, v závislosti na rozsahu a lokalizaci mikroangiopatické ischemizace. Hemoragická diatéza různé intenzity a rozsahu je typickým nálezem TTP. Neurologické abnormality mohou mít charakter bolestí hlavy a lehkých poruch chování, přes zjevné motorické a senzorycké deficity, epileptiformní stavy až po hluboké komatózní stavy. Postižení má tranzitorní charakter a obvykle je vlivem

Tab. 1. Klinické projevy akutního DIC.

orgánové postižení	známky mikrotrombotizace	známky hemoragické diatézy
neurologické	multifokální postižení, delirium, koma	intracerebrální krvácení
kožní	ischemizace, povrchové nekrózy	krvácení z vpichů, petechie, ekchymózy, hematomy
renální	oligurie, azotemie, kortikální nekrózy	hematurie
plicní	ARDS	intersticiální krvácení, ARDS
gastrointestinální	akutní ulcerace	masivní krvácení

terapie kompletně reverzibilní. Nefrologické změny mají charakter proteinurie, mikroskopické hematurie a azotemie. Těžká renální insuficience s potřebou dialýzy je vzácná. V případě rozsáhlejšího mikrotrombotického procesu může dojít k postižení kteréhokoliv orgánu s příslušnou klinickou symptomatologií.

V laboratorním nálezu pacientů dominuje hematologické postižení: trombocytopenie a Coombs-negativní mikroangiopatická hemolytická anémie se záchytem schistocytů. Hladina laktátdehydrogenázy (LDH) v séru je zvýšená nejen z důvodu hemolýzy, ale i v důsledku tkáňové ischemie. Základní koagulační nález je v kontrastu s klinickým obrazem v normě nebo vykazuje jenom mírné odchylky. Onemocnění může probíhat akutně, s jednou fulminantní atakou. U 1/3 pacientů po indukční terapii dochází k recidivám TTP. Chronické formy s přetrvávajícími známkami onemocnění jsou často spojeny s jiným systémovým postižením.

Lékem volby u pacientů s TTP je plazmaferéza, kterou je nutno provádět denně až do normalizace počtu trombocytů, hemoglobinu, LDH a vymizení neurologického postižení. Ústup renálního postižení je pozvolnější. Iniciální terapie plazmou je indikována jenom na přechodnou dobu v případě nedostupnosti plazmaferéz. U získaných forem TTP s pravděpodobnou autoimunitní patogenezi se terapie plazmou kombinuje s podáváním kortikoidů.

Závažnost správné diagnostiky a terapie TTP vyplývá ze skutečnosti, že mortalita neléčených pacientů je

90%. V současnosti při správném terapeutickém postupu u 70–85 % pacientů dochází k navození kompletní remise.

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)

HUS je onemocnění klinicky podobné TTP, charakterizované kombinací konzumpční trombocytopenie, mikroangiopatické hemolytické anémie s dominantním renálním postižením.

Predilekčně se vyskytuje u dětí, kde představuje nejčastější příčinu akutního selhání ledvin. Vyskytuje se ve 3 základních formách. Pro endemickou formu onemocnění jsou typické krvavé průjmy v předchorobí s infekcí *E. coli* 0157:H7 nebo jinou verotoxin produkující bakterií. Jejich vlivem dochází k endoteliálnímu postižení hlavně v oblasti ledvin. K přenosu infekce dochází přímým kontaktem s infikovanými lidmi a zvířaty nebo potravinami. Tato forma představuje až 90 % HUS u dětí.

Sporadická forma má klinický obraz podobný TTP, bez krvavých průjmů a pod obrazem multiorgánového postižení. Často se objevuje sekundárně – po porodu, po některých léčích (mitomycin C, cyklosporin A, takrolimus) nebo po transplantaci kmenových buněk.

Familiární forma představuje 5 až 10 % HUS, je provázena vysokou mortalitou – 54 % vs 3–5 % u získaných forem. V klinickém obrazu dominují recidivující ataky onemocnění v různých intervalech.

Laboratorní nález u HUS je velice podobný nálezu u TTP – hluboká trombocytopenie, hemolytická anémie s dominujícími známkami re-

nálního postižení. Na rozdíl od TTP jsou u pacientů s HUS normální hladiny depolymerázy vWF. U familiárních forem HUS byl opakovaně prokázán deficit H-faktoru svědčící pro poruchu regulace komplementu.

Diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC)

DIC lze charakterizovat jako koagulační dysbalanci mezi prokoagulační aktivitou trombinu a fibrinolytickou aktivitou plazminu, resultující v intravaskulární tvorbu fibrinu s trombotickými okluzemi v mikrocirkulaci, s následnou orgánovou ischemizací, konzumpcí koagulačních faktorů a krvácením. Nejedná se o samostatné onemocnění, ale syndrom, v jehož přítomnosti musíme vždy hledat a řešit vyvolávající příčinu. Ke stavům nejčastěji asociovaným s DIC patří hlavně sepsa, trauma, nádory (solidní tumory, myeloproliferativní a lymfoproliferativní nemoci), porodnické komplikace (embolizace plodovou vodou, abrupce placenty), cévní abnormality (Kasabach-Merritt syndrom, velké cévní aneuryzma), těžké jatrní poškození, těžká toxická a imunologická reakce (hadí uštknutí, transfúzní reakce, rejekce transplantátu).

Klíčovou roli v patogenezi DIC hraje zvýšená tvorba fibrinu, ke které dochází v důsledku zvýšené generace trombinu, suprese fyziologických antikoagulačních mechanismů a inhibice fibrinolýzy. Klinická manifestace DIC je variabilní, závislá na typu primárního onemocnění, rozsahu postižení (generalizovaný vs lokalizovaný) a časovém průběhu – tem-

Tab. 2. Skórovací systém akutní (nestabilní) formy diseminované intravaskulární koagulopatie.

přítomnost onemocnění asociovaného s DIC → conditio sine qua non
v algoritmu pokračujeme jenom při kladné odpovědi

počet trombocytů body	> 100 × 10 ⁹ /l 0	< 100 × 10 ⁹ /l 1	< 50 × 10 ⁹ /l 1
produkce fibrinu body	bez vzestupu 0	mírný vzestup 2	výrazný vzestup 3
prodloužení PT body	> 3 sekundy 0	> 3 a < 6 sekund 1	> 6 sekund 2
hladina fibrinogenu body	> 1 g/l 0	< 1 g/l 1	

Hodnocení: počet bodů > 5 – stav kompatibilní s akutní DIC, nutné denní kontroly;
počet bodů < 5 – nelze vyloučit chronickou DIC, vyšetření opakovat za 1–2 dny

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulopatie, PT – protrombinový čas

Tab. 3. Diferenciální diagnostika vybraných trombocytopenických purpur.

	ITP	TTP	HUS	DIC
trombocytopenie	+++	+++	++	+++
hemolýza	–	+++	++	+
koagulopatie	–	–	–	+++
poruchy CNS	–	+++	+/-	+/-
renální poškození	–	+/-	+++	+/-
hypertenze	–	-/+	+/-	–
hepatální poškození	–	+/-	+/-	+/-

ITP – idiopatická trombocytopenická purpura, TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko uremický syndrom, DIC – diseminovaná intravaskulární koagulopatie, CNS – centrální nervový systém

pu koagulační konzumpce (akutní vs chronický).

Akutní forma DIC

Přestože jsou spouštěcím patologickým mechanismem DIC depozice fibrinu v mikrocirkulaci, nejčastějším iniciálním klinickým projevem jeho akutní formy je krvácení rezultující v konzumpce trombocytů a trombin senzitivních koagulačních faktorů [4]. Současné v důsledku cirkulační obstrukce dochází k hypoperfuzi orgánů, jejich ischemizaci, infarktům a nekrotizaci. Predilekčně jsou postiženy plíce, CNS, ledviny, GIT a kůže (tab. 1), ale potenciálně může dojít k alteraci kteréhokoliv orgánu. Bez adekvátního terapeutického zásahu

dochází k šokovému stavu a úmrtí pacienta.

Chronická forma DIC

Jde o subakutně probíhající, kompenzovanou formu s protražovanou klinickou nebo jen laboratorní manifestací. Na rozdíl od akutní DIC jsou častěji v popředí klinického obrazu tromboembolické projevy (žilní a arteriální trombozy, infarkty, ne bakteriální trombotická endokarditida). Krvácení je lehkého až středně těžkého stupně, hlavně v oblasti kůže a sliznic. Vyskytuje se u maligních onemocnění (specificky u mucin produkujících adenokarcinomů), často u syndromu mrtvého plodu a jaterních onemocnění [4].

Lokalizovaná forma DIC

Je charakterizovaná striktně anatomicky lokalizovanou konzumpcí trombocytů a koagulačních faktorů. Jenom ojediněle je spojena s krvácivými projevy. K ischemizaci a orgánové ischemii mimo ložisko postižení nedochází. K této formě DIC dochází hlavně u aneuryzmatu aorty, velkých hemangiomů (Kasabach-Merrittův syndrom) a při rejekci transplantovaných ledvin [4].

Laboratorní test, na základě kterého lze potvrdit nebo vyloučit diagnózu DIC, neexistuje. Navíc je důležité si uvědomit, že jak klinická, tak i laboratorní variabilita obrazu DIC je velká. Z praktického hlediska můžeme laboratorní testy používané v diagnostice DIC rozdělit na běžně dostupné, screeningové testy (počet trombocytů, aktivovaný parciální trombotoplastinový test, protrombinový test, hladiny fibrinogenu, antitrombinu III a fibrin degradačních produktů), které bývají patologické u 60–98 % pacientů s DIC, a specializované konfirmační testy (stanovení solubilního fibrinu, generace trombinu, fragmentů protrombinu F₁₊₂ a trombin-antitrombin komplexů). Konfirmační testy se vyznačují vysokou senzitivitou a specificitou pro DIC (80–90 %), ale v běžné praxi jsou z důvodu laboratorní nebo ekonomické náročnosti zatím málo dostupné.

S cílem zjednodušit a unifikovat diagnostiku DIC bylo vypracováno několik algoritmů vycházejících z bodových systémů. K nejznámějším patří algoritmus doporučený Mezinárodní společností pro trombózu a hemostázu (tab. 2).

V klinické praxi lze diagnózu DIC stanovit při kombinaci následujících nálezů: 1. přítomnost onemocnění asociovaného s DIC; 2. počet trombocytů pod 100 × 10⁹/l nebo jejich rapidní pokles; 3. prodloužení v základních koagulačních testech (PT, APTT); 4. přítomnost fibrin degradačních produktů; 5. nízká plazma-

tická hladina koagulačních inhibitorů (AT III).

Základem terapie pacientů s DIC je identifikace a terapie primárního onemocnění, bez toho jsou všechny léčebné postupy odsouzeny k neúspěchu. Dekompenzované formy DIC jsou často spojeny s alterací celkového stavu pacienta, proto je monitorování základních životních funkcí, korekce hypovolemie a anémie nezbytnou součástí péče o pacienty s DIC.

Specifická terapie DIC zahrnuje antikoagulační a substituční terapii. Její rozsah a intenzita ve velké míře závisí na celkovém stavu pacienta a klinické symptomatologii. Antikoagulační terapie je podávána s cílem přerušit tvorbu solubilního fibrinu a zamezit mikrotrombotizaci. Lékem volby jsou v indikovaných případech nadále nefrakcionované hepariny, přičemž doporučená dávka se výrazně liší v závislosti na základním onemocnění a zkušenostech pracoviště. Heparinová terapie je kontraindikována u stavů spojených s rozsáhlým krvácením do anatomicky uzavřených prostorů (intrakraniální, intraspinalní, perikardiální a paratracheální krvácení). Součástí antikoagulační terapie je i substituce trombocytů, antitrombinu III (AT III) a koagulačních faktorů. Hlavní indikací substituce koagulačních faktorů a trombocytů u DIC je akutní krvácení, případně příprava před chirurgickým zákrokem. Nejčastějším náhradním roztokem s obsahem koagulačních faktorů je plazma, obsahující dostatečné hladiny většiny koagulačních faktorů, včetně fibrinogenu a inhibitorů. K substituci koncentráty fibrinogenu přistupujeme u pacientů s DIC až při poklesu

jeho hladiny pod 1 g/l. U stavů spojených s nezastavitelným krvácením přetrvávajícím přes intenzivní podávání plazmy můžeme aplikovat koncentráty protrombinového komplexu (Protromplex) nebo výjimečně rekombinantní aktivovaný faktor VIIa (NovoSeven). K substituci trombocytů přistupujeme u krvácejících pacientů při poklesu počtu krevních destiček pod $50 \times 10^9/l$.

Závěr

Trombocytopenické purpury představují závažný klinický problém zasahující do všech lékařských oborů. Musíme si uvědomit, že trombocytopenie není samostatné onemocnění, ale jen laboratorní nález, který je nutno ozřejmit z hlediska etiologie, klinického významu a rizika pro pacienta. Prognóza a rozsah krvácení pacienta je více závislý na typu onemocnění než na absolutním počtu trombocytů. Základní diagnostika většiny trombocytopenických purpur je postavena na podrobné anamnéze, fyzikálním vyšetření a výsledcích běžně dostupných laboratorních testů, proto by měla být součástí práce všech interních pracovišť. Závažnost problematiky zvyšuje i fakt, že na první pohled podobný klinický a laboratorní nález může mít prognosticky benigní stav i život ohrožující onemocnění.

Článek vznikl za podpory grantu Ministerstva zdravotnictví ČR IGA NC/7557-3.

Literatura

1. Alving BM. How I treat heparin-Induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2003; 101: 31–37.
2. Ben-Yehuda D, Gillis S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombo-

cytopenic purpura. *Israeli ITP Study Group. Acta Haematol* 1994; 91: 1–6.

3. Berchtold P, Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: Their clinical significance and response to treatment. *Blood* 1993; 81: 1246–1250.

4. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al. *Hemostasis and Thrombosis*. 4th Ed. Philadelphia: William and Wilkins 2001.

5. Furlan M, Robles R, Solenthaler M et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; 89: 3097–3103.

6. Furlan M, Robles R, Solenthaler M et al. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998; 91: 2839–2846.

7. George JN et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3–40.

8. Nagasawa T, Hasegawa Y, Komeno T et al. Simultaneous measurements of megakaryocyte-associated IgG (MAIgG) and platelet-associated IgG (PAIgG) in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1995; 54: 314–320.

9. Rock GA. Review: Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *B J Haem* 2000; 109: 496–507.

10. Stasi R, Stipa E, Masi M et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98: 436–442.

11. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339: 1585–1594.

MUDr. Peter Salaj

www.uhkt.cz

e-mail: peter.salaj@uhkt.cz

Doručeno do redakce: 15. 3. 2005

Přijato k otištění: 15. 3. 2005