

# HEMOSTAZA

Zespół procesów mających na celu utrzymanie krwi w stanie płynnym w łożysku naczyniowym,

a w przypadku uszkodzenia naczyńia zapobieganiu wynaczynienia poprzez utworzenie skrzepu

# Powtórzenie podstawowych wiadomości z zakresu hemostazy

- Etapy hemostazy, mechanizmy zapewniające płynność krwi krążącej, naturalne mechanizmy chroniące przed zakrzepicą, kaskada krzepnięcia

# Powtórzenie wiadomości z zakresu podstawowych badań układu krzepnięcia i fibrynolizy

1. Czas krwawienia
2. Liczba płytek krwi
3. Czas protrombinowy (PT)
4. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)

1. Stężenie dimerów D i FDP
2. Stężenie fibrynogenu

# Inne testy układu krzepnięcia

- Czas trombinowy (TT) - miara aktywności fibrynogenu
- Aktywność poszczególnych czynników krzepnięcia
- Stężenie inhibitorów czynników krzepnięcia (w jedn. Bethesda)
- Badania funkcji płytek
- Pozostałe - specjalistyczne

# ZABURZENIA HEMOSTAZY

- Skazy krwotoczne
- Zakrzepica (żylna, tętnicza)

# ZABURZENIA HEMOSTAZY

## -skazy krwotoczne

- Skazy naczyniowe
- Skazy płytkowe
- Skazy osoczowe

# SKAZY NACZYNIOWE

- Nabyta lub wrodzona wada naczyń krwionośnych lub uszkodzenie ściany naczyniowej
- Objawia się pojawianiem płaskich lub grudkowych wykwitów na skórze lub błonach śluzowych

# Podział skaz naczyniowych

- Wrodzone
  - Wrodzona naczyńniakowatość (choroba Rendu, Oslera i Webera)
  - Plamice we wrodzonych chorobach tkanki łącznej (zespół Marfana, zespół Ehlersa i Danlosa, wrodzona łamliwość kości)



# Podział skaz naczyniowych

- Nabyte
  - Plamice spowodowane zaburzeniami budowy ściany (starcza, w dysproteiniach, awitaminozie C)
  - Plamica spowodowana uszkodzeniem ściany naczyniowej (urazy mechaniczne, promieniowanie UV, alergię, zakażenia)
  - Plamice związane ze zwiększonym ciśnieniem żylnym
  - Plamice w przebiegu nieinfekcyjnych zapaleń naczyń
  - Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami IgA

# Zapalenie naczyń związane z IgA

## - Plamica Schönleina i

## Henoch

- W okresie około 2-3 tygodni po infekcji (wirusowej (?))
- Objawy: osutka plamista, objawy stawowe, objawy ze strony przewodu pokarmowego, nerek
- W małych naczyniach złogi głównie IgA
- Najczęściej samoistnie ustępuje

# SKAZY OSOCZOWE

- Wrodzone (wrodzony niedobór czynnika krzepnięcia, choroba von Willebranda)
- Nabyte (z niedoboru witaminy K, w chorobach wątroby, DIC, przeciwciała przeciw czynnikom krzepnięcia)

# SKAZY OSOCZOWE

- Wrodzone
  - Choroba von Willebranda
  - Hemofilia A (wrodzony niedobór czyn. VIII)
  - Hemofilia B (wrodzony niedobór czyn. IX)
  - Wrodzone niedobory innych czynników krzepnięcia (fibrynogenu, protrombiny, V, VII, X, XI, XIII)

# Hemofilia A i B

Wrodzona skaza krwotoczna spowodowana defektem genetycznym genu czynnika VIII (A) / IX (B) znajdujących się na długim ramieniu **chromosomu X**; dziedziczona recesywnie

- Hemofilia A - zmniejszenie aktywności czynnika VIII w osoczu  
Częstość występowania – ok. 7 / 100 tys.
- Hemofilia B - zmniejszenie aktywności czynnika IX w osoczu (choroba Christmаса)  
Częstość występowania – ok.1 / 100 tys.

# Hemofilia A i B

## Postać

- **Ciężka (<1% normy aktywności czynnika)**
- Umiarkowana (1-5% aktywności czynnika)
- Łagodna (5-49% aktywności czynnika)

# Hemofilia A i B

- Objawy skazy osoczowej
  - Początek objawów najczęściej w 2-gim roku życia
  - Samoistne krwawienia dostawowe, do mięśni,
  - Ciężkie krwawienia po urazie
  - Krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, śródczaszkowe, z ran operacyjnych, po ekstrakcji zęba (opóźnione)

# Hemofilia – rozpoznanie

- Wywiad rodzinny (czy zawsze?)
- Objawy kliniczne
- Badania dodatkowe
  - Przedłużony APTT
  - Prawidłowy PT
  - Zmniejszona aktywność czyn. VIII / IX



# HEMOFILIA - różnicowanie

- Choroba von Willebranda
- Hemofilia nabyta
- Inne przyczyny przedłużonego APTT przy prawidłowym PT

# Hemofilia - leczenie

- Przełom XIX i XX w. - przetaczanie krwi
- Od lat 40 – przetaczanie osocza
- Osoczopochodne koncentraty czynnika VIII i IX (od lat 70-tych i 90-tych XX wieku; w Polsce od lat 90-tych)
- Rekombinowane, uzyskane z hodowli komórkowych (od 1992 i 1998r.)

# Hemofilia - leczenie

- Leczenie domowe (dożylne)
- Leczenie objawowe (na żądanie)
- Leczenie profilaktyczne (profilaktyka pierwotna i wtórna) – w Polsce od 2008 roku u dzieci do 18 r.ż. postać ciężka

# Hemofilia - leczenie

- Dawkowanie czyn.krzepnięcia
- Leczenie krwawień:
  - czyn.VIII 20-50 IU/kg
  - czyn.IX 40-80 IU/kg
  - czas leczenia 1-7 dni
- Leczenie profilaktyczne:
  - czyn.VIII 25-40 IU/kg 3x/tydzień
  - czyn.IX 25-50 IU/kg 2-3x/tydzień

# HEMOFILIE

- Powikłania późne hemofilii:
  - Artropatia hemofilowa
    - Profilaktyczne wstrzyknięcia koncentratów od najmłodszych lat życia istotnie zmniejsza ryzyko artropatii
  - Zakażenia wirusowe
    - restrykcyjny dobór dawców, lepsze metody eliminacji wirusów, rozwój produktów rekombinowanych
  - Powstanie inhibitorów przeciwko czynnikom krzepnięcia

# Choroba von Willebranda

- Wrodzona skaza krwotoczna spowodowana niedoborem lub zaburzeniem funkcji czynnika von Willebranda
- Najczęstsza wrodzona skaza krwotoczna (objawowa 1/1000)
- Dziedziczona autosomalnie
- Przebieg w większości łagodny

# Czynnik von Willebranda

- Syntezowany w komórkach śródbłonna i megakariocytach; w krążeniu występuje w postaci multimerów różnej wielkości
- Funkcja:
  - ułatwia adhezję płytek do śródbłonna
  - chroni czynnik VIII przed proteolizą

# Choroba von Willebranda

## Podział:

- typ 1 - ilościowy niedobór vWf (niewielki)
- typie 2: anomalie struktury i funkcji vWf
  - typ 2A, typ 2B, typ 2M, typ 2N
- typ 3 – ilościowy niedobór vWf (znacznym)



# Choroba von Willebranda

- Wywiad rodzinny
- Objawy kliniczne – nasilenie w zależności od typu
  - nawracające krwotoki z nosa, krwawienia z dziąseł, łatwe siniaczenie, przedłużone krwawienia z ran skóry; przedłużające się krwawienia miesiączkowe, nadmierne krwawienia po zabiegach chirurgicznych, ekstrakcji zębów
  - krwawienia z przewodu pokarmowego, samoistne krwawienia do stawów i mięśni

# Choroba von Willebrandta

- Badania laboratoryjne:
  - Wydłużony czas krwawienia
  - Wydłużony APTT
  - Upośledzona agregacja płytek
  - Zmniejszone stężenie vWF i aktywność vWF
  - Zmniejszona aktywność czynnika VIII

# CHOROBA VON WILLEBRANDA

- **Typ 1**
- Dziedziczona autosomalnie dominująca
- 75% wszystkich przypadków ch. vWf
- łagodny ilościowy niedobór vWf
- Skaza łagodna lub umiarkowana
- Leczenie:
  - desmopresyna (DDAVP)
  - koncentraty VIII-vWf
  - kwas traneksamowy (Exacyl)

# Desmopresyna (DDAVP)

- Syntetyczna pochodna wazopresyny
- Zwiększa uwalnianie vWf i cz. VIII ze śródbłonek
- Podawana iv.; (donosowo)

# CHOROBA VON WILLEBRANDA

- Typ 3
- Najrzadszy
- Znaczny ilościowy niedobór vWf
- Ciężki przebieg kliniczny
- Leczenie: koncentraty VIII-vWf

# CHOROBA VON WILLEBRANDA

- **Typ 2A** (15% przypadków)
  - defekt uwalniania vWf z komórki lub nadmierna proteoliza
- **Typ 2M** (poj. przypadki)
  - ↓ powinowactwo vWf do GP Ib płytek
- **Typ 2N**
  - ↓ zdolność vWf do wiązania cz.VIII (tzw. pseudohemofilia)
- Skaza łagodna lub umiarkowana
- Leczenie:
  - DDAVP
  - VIII-vWf,

# CHOROBA VON WILLEBRANDA

- **Typ 2B** (5% przypadków)
  - ↑ powinowactwo vWf do płytek
  - Różnicowanie z pseudo chorobą von Willebranda (typ płytkowy ch.vW)
  - Skaza łagodna lub umiarkowana
  - Łagodna małopłytkowość
  - Leczenie: VIII-vWf
- Przeciwwskazana DDAVP !!**

# Skazy osoczowe – inne preparaty

- Osoczopochodne koncentraty czynników krzepnięcia (VIII, IX, VIII+vWf)
- Krioprecypitat
- Desmopresyna (DDAVP –Minirin)
- Kwas traneksamowy
  
- Koncentrat zespołu protrombiny (FEIBA)
- Rekombinowany aktywowany czynnik VIIa (NovoSeven)



# NABYTE SKAZY OSOCZOWE

- niedobór witaminy K
- w chorobach wątroby
- rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe
- nabyte niedobory czynników krzepnięcia

# Nabyte skazy osoczowe

Niedobór witaminy K

(niedobór czynników II, VII, IX, X)

Przyczyny

Upośledzone wytwarzanie (brak flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym)

Upośledzone wchłanianie w przewodzie pokarmowym (zespół upośledzonego wchłaniania, brak wydziel. żółci)

Upośledzone wykorzystanie (stosowanie doustnych antykoagulantów)

# Niedobór witaminy K

Badania laboratoryjne

Przedłużony czas protrombinowy

Prawidłowy lub przedłużony aPTT

Prawidłowy czas trombinowy i czas krwawienia

# Skaza osoczowa w chorobach wątroby patomechanizm

Spadek produkcji czynników prokagulacyjnych:

fibrynogen, protrombina, czynniki: V, VII, IX, X, XI, XII, XIII

Nieprawidłowe oczyszczanie surowicy

z monomerów fibryny oraz czynników degradacji fibrynogenu  
(FDP)

aktywowanych czynników krzepnięcia (IXa, Xa, XIa)

aktywatorów plasminogenu

Zwiększona utrata czynników krzepnięcia

DIC

Lokalne wykrzepianie wywołane martwicą komórek wątroby

Małopłytkowość i nieprawidłowa funkcja płytek (splenomegalia)

# Skazy osoczowe w chorobach wątroby

Badania laboratoryjne:

Przedłużony czas protrombinowy

Zmniejszona aktywność czynnika cz. V i VII

Małopłytkowość

# Skazy osoczowe nabyte - leczenie

Niedobór witaminy K

Witamina K im / iv 10-20 mg/d

Niedobór witaminy K - ciężkie krwawienie:

Witamina K iv

FFP 10-15 ml/kg

Choroby wątroby

Witamina K

Choroby wątroby i ciężkie krwawienie

FFP

Koncentrat kompleksu protrombiny (FEIBA)

Przedawkowanie acenokumarolu

Wstrzymanie podawanie antykoagulanta na 1-2 dni i zmniejszenie dawki leku

- Podanie witaminy K przy umiarkowanym krwawieniu

Podanie FFP lub koncentratu kompleksu protrombiny

# Nabyte niedobory czynników krzepnięcia

Patologiczne inhibitory czynników krzepnięcia

Inhibitor cz. VII, VIII, IX, vWF

Nabyty niedobór czynnika von Willebranda

# Nabyty zespół von Willebranda

- Zmniejszenie aktywności cz.vW w przebiegu różnych chorób i stanów klinicznych, jak:
  - Limfo- i mieloproliferacje
  - Choroby autoimmunologiczne
  - Niedoczynność tarczycy
  - Nowotwory złośliwe
  - Wady zastawkowe serca (zwężenie ujścia aortalnego)
- Mechanizmy powstania: absorbcja multimerów na powierzchni patologicznych komórek, tworzenie kompleksów z białkami osocza, wzmożona proteoliza, autooprzeciwiactwo



# Nabyta hemofilia

Obecność autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia (najczęściej przeciwko czynnikowi VIII)

## Leczenie

leczenie immunosupresyjne (sterydy, inne leki)  
plasmaferesa, duże dawki immunoglobulin  
aktywowany czynnik VII

# Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (DIC)

Uogólniona aktywacja procesu krzepnięcia krwi w wyniku której dochodzi do:

- mnogich zakrzepów w mikrokrążeniu i uszkodzenia narządów (nerki, wątroba)
- zużycie płytek, fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia → skaza krwotoczna ze zużycia

Zespół zakrzepowo-krwotoczny - wtórny do różnych chorób i stanów klinicznych

# Stany kliniczne w przebiegu których może rozwinąć się DIC

- Posocznica /ciężka infekcja (wszystkie drobnoustroje)
- Rozległe urazy
- Uszkodzenie narządu (np. ostre zapalenie trzustki)
- Powikłania położnicze (np. zator płynem owodniowym, łożysko przodujące, ciąża obumarła, septyczne poronienie)
  - Malformacje naczyniowe (np. duże tętniaki, tętniak rozwarstwiający aorty, protezy naczyniowe)
- Hemoliza wewnątrznaczyniowa
- Nowotwory złośliwe
- Inne: reakcje poprzetoczeniowe, ukąszenie przez węża,

# Przebieg DIC

- Ostry - niedokrwienne uszkodzenie narządów + objawy skazy
- Przewlekły – bez cech niedokrwienia narządów, niezbyt nasilone objawy skazy

# OSTRY DIC – OBRAZ KLINICZNY

Krwawienie (wybroczyny, krwawienie z ran, krwawienie z wkłuc dożylnych, z p. pokarmowego, do OUN, krwawienie z tracheostomii, do jam ciała)

Ostra niewydolność nerek u 25-40% (mikrozakrzepy w naczyniach nerkowych, spadek ciśnienia, ostra martwica cewek nerkowych)

Uszkodzenie wątroby – u 19%

Powikłania pulmonologiczne – u 16%

Zajęcie OUN – u 2% (drgawki, śpiączka objawy ogniskowe, krwawienie do OUN szczególnie częste w M3 (u 40%))

# PRZEWLEKŁY DIC – OBRAZ KLINICZNY

Pacjenci często bezobjawowi

Powikłania zakrzepowe:

Żyłne: zakrzepica żył kończyn dolnych

Wędrujące zapalenie żył powierzchownych (zsp. Trousseau)

Tętnicze: w obrębie kończyn, naczyń nerkowych, OUN

Rzadko krwawienia, gł. śluzówkowe

# DIC – badania laboratoryjne

Małopłytkowość

Przedłużone czasy: APTT, PT

Zmniejszone stężenie fibrynogenu w  
OSOCZU

Zwiększone stężenie produktów  
degradacji fibryny (dimery D)

Zmniejszone stężenie innych czynników  
krzepnięcia

# Algorytm rozpoznania ostrego DIC

## 1. Obecność choroby mogącej indukować DIC

## 2. Kryteria laboratoryjne

<b>LICZBA PŁYTEK KRWI (/ml)</b>	<b>&lt;50000</b> <b>&gt;50000, ale &lt;100000</b> <b>&gt;100000</b>	<b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>
<b>ZWIĘKSZONE STĘŻENIE MARKERÓW DEGRADACJI FIBRYNY</b>	<b>dimer D &gt;4 mg/ml</b> <b>dimer D &gt;0,39 mg/ml</b> <b>dimer D &lt;0,39 mg/ml</b>	<b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>
<b>PRZEDŁUŻONY CZAS PROTROMBINOWY POWYŻEJ GÓRNEJ GRANICY NORMY</b>	<b>o &gt;6 s</b> <b>o &gt;3 s, ale &lt;6 s</b> <b>o &lt;3 s</b>	<b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>
<b>STĘŻENIE FIBRYNOGENU (g/l)</b>	<b>&lt;1,0</b> <b>&gt;1,0</b>	<b>1</b> <b>0</b>
<b>ROZPOZNANIE CZYNNEGO DIC</b>		<b>&gt;5</b>



# **OSTRY czy PRZEWLEKŁY DIC?**

<b>WSKAŹNIK</b>	<b>OSTRY DIC</b>	<b>PRZEWLEKŁY DIC</b>
<b>Liczba płytek</b>	<b>obniżona</b>	<b>N lub ↓</b>
<b>PT</b>	<b>wydłużony</b>	<b>N</b>
<b>APTT</b>	<b>wydłużony</b>	<b>N</b>
<b>TT</b>	<b>wydłużony</b>	<b>N lub ↓</b>
<b>Fibrynogen</b>	<b>obniżony</b>	<b>N lub</b>
<b>FDP</b>	<b>podwyższone</b>	<b>N lub ↑</b>
<b>D-Dimery</b>	<b>obecne</b>	<b>N</b>

# Ostry DIC - leczenie

## Leczenie choroby podstawowej !!!

### Leczenie substytucyjne

- Przetaczenie KKCz, KKP
- Jeśli fibrynogen  $< 1\text{g/l}$  + skaza  $\rightarrow$  FFP (15-30ml/kg m.c. co 12-24h), krioprecypitat (1-2 opakowania /10 kg m.c. co 24h), koncentrat fibrynogenu (20-40mg/kg m.c.)

Heparyna ??

Aktywowane białko C (Drotrekogin Alfa) ??