

Krvácavé trombocytopatie

doc. MUDr. Ján Staško, PhD., MUDr. Lucia Stančiaková, MUDr. Juraj Sokol, Ing. Ingrid Škorňová, prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica v Martine

Krvácavé trombocytopatie sú vrodené a získané ochorenia spôsobené poruchou funkcie trombocytov na viacerých úrovniach. Patogeneticky ide teda o veľmi variabilnú skupinu ochorení, ktorá sa klinicky manifestuje najmä krvácavými prejavmi rozličnej intenzity. V článku sa zaoberáme možnosťami diagnostiky, diferenciálnej diagnostiky a súčasnými metódami liečby krvácavých trombocytopatií. Zamerali sme sa hlavne na vrodené kvalitatívne poruchy trombocytov, lebo tieto ochorenia napriek svojmu raritnému výskytu môžu vyvolať aj život ohrozujúce krvácanie, a preto je potrebné vziať ich do úvahy v rámci diferenciálnej diagnostiky iných krvácavých stavov.

Kľúčové slová: krvácavé trombocytopatie, diferenciálna diagnostika, liečba.

Bleeding thrombocytopathies

Bleeding thrombocytopathies are congenital and acquired diseases caused by disorders of platelet function at multiple levels. The pathogenesis is therefore highly variable in this group of diseases with a clinical manifestation especially by bleeding signs of various intensity. In the article we deal with the possibilities of diagnosis, differential diagnosis and current methods used in the treatment of bleeding thrombocytopathies. We have focused mainly on the hereditary qualitative platelet disorders, because despite of their rare occurrence they can cause even the life-threatening bleeding and therefore it is necessary to take them into account in the differential diagnosis of other bleeding states.

Key words: bleeding thrombocytopathies, differential diagnosis, treatment.

Úvod

Vrodené trombocytopatie (vrodené funkčné poruchy krvných doštičiek) sa vyskytujú mimoriadne zriedkavo (1). Na druhej strane **získané trombocytopatie** sú oveľa častejšie – sprevádzajú totiž množstvo ochorení a liečebných postupov, a práve preto tvoria dôležitú súčasť klinickej praxe (2, 3). Obe skupiny trombocytopatií sa môžu klinicky manifestovať najmä krvácaním rôznej intenzity.

Etiológia a klasifikácia krvácavých trombocytopatií

Vrodené trombocytopatie možno rozdeliť podľa lokalizácie hlavného defektu na poruchy bunkovej membrány (membranopatie), intracelulárne abnormality (defekty zásobných granúl), poruchy enzymatických aktivít trombocytov (enzymopatie) a poruchy receptorov trombocytov.

Medzi **poruchy membrány trombocytov** patria: Bernardov-Soulierov syndróm a Glanzmannova-Naegeliho trombasténia.

V prípade **intracelulárnych abnormalít (defekty zásobných granúl)** ide o defekty zásobného poolu („storage pool deficiencies“) doštičkových granúl alfa a delta.

K **poruchám enzymatických aktivít trombocytov** patrí: chýbanie alebo funkčný nedostatok cyklooxygenázy a tromboxánsyntetázy.

Medzi **poruchy receptorov trombocytov** patrí napr. porucha receptora pre tromboxán

A₂ (TXA₂) a adenosíndifosfát (ADP) alebo hyperreaktivita glykoproteínového receptora Gp Ib/IX/V s plazmatickým von Willebrandovým faktorom (vWF) = doštičkový typ von Willebrandovej choroby (1, 4, 5, 6, 7, 8).

Prehľadné rozdelenie vybraných vrodených trombocytopatií na základe ich *etiopatogenézy* uvádza **tabuľka 1**.

Etiológia **získaných trombocytopatií** je multifaktoriálna a je asociovaná s hematoonkologickými, autoimunitnými a s ďalšími ochoreniami a stavmi. Vzniká tiež ako dôsledok užívania niektorých liekov. Získané trombocytopatie sa môžu vyskytovať pri:

1. hematoonkologických ochoreniach, ako sú lymfoproliferatívne ochorenia a myeloproliferatívne neoplázie (MPN). Pri MPN, najmä pri esenciálnej trombocytémii, môžu mať niektorí z pacientov počet trombocytov príliš vysoký, čo sa môže prejavovať buď artériovou alebo venóznou trombózou, alebo tendenciou k abnormálnemu krvácaniu. Hoci samotný počet trombocytov nekoreluje priamo s krvácaním alebo trombózou, trombocytóza s počtom doštičiek >1 000 000/μl je už považovaná za rizikový faktor pre krvácanie. Naopak, s rizikom trombotických komplikácií môže korelovať zvýšený obrat trombocytov (9).

Krvácavá trombocytopatia bola dokázaná aj pri *akútnej myeloblastovej leukémii* v podmienkach *in vitro*. Funkčná porucha trombocytu je v tomto prípade dôsledkom získanej

Vask. med., 2013, 5(2): 74–80

Tabuľka 1. Rozdelenie vybraných vrodených krvácavých trombocytopatií (8)

I. Abnormality glykoproteínových adhezívnych receptorov
A. IIb3 (Glykoproteín IIb/IIIa; CD41/CD61): Glanzmannova trombasténia
B. Glykoproteíny Ib (CD42b,c)/IX(CD42a)/V: Bernardov-Soulierov syndróm
C. Glykoproteín GPIb (CD42b): doštičkový typ (pseudo-) von Willebrandova choroba
II. Abnormality granúl trombocytov
A. Porucha δ-granúl (δ-storage pool disease)
B. Syndróm sivých doštičiek (α-storage pool disease)
C. Kombinovaná porucha α a δ granúl (α, δ-storage pool disease)
III. Abnormality doštičkovej koagulačnej aktivity (Scottov syndróm)
IV. Abnormality doštičkovej signalizácie a sekrécie
A. Defekty v receptoroch pre doštičkové agonisty alebo v transdukcii signálu špecifickej pre daného agonistu (defekt receptora pre TXA ₂ , ADP, epinefrín)
B. Defekt v metabolizme kyseliny arachidónovej a v produkcii tromboxánu (deficit cyklooxygenázy, tromboxánsyntetázy)
V. Abnormality proteínov spájajúcich cytoskelet
A. Proteín asociovaný s Wiskottovým-Aldrichovým syndrómom (WASP)

GP = doštičkový glykoproteín

CD = cluster of differentiation (CD jednotné označenie antigénov na povrchu buniek)

TXA₂ = tromboxán A₂

ADP = adenosíndifosfát

skladovacej poruchy granúl alebo defektom v jednej alebo viacerých signálnych dráhach aktivácie trombocytov. Uvedené defekty sú pravdepodobne zapríčinené tým, že megakaryocyty sa vyvíjajú z leukemickej kmeňovej bunky. Redukovaná doštičková agregácia je opisovaná aj u detí s akútnou lymfoblastovou leukémiou. Taktiež liečba akútnych leukémií môže v neposlednom rade spôsobiť trombocytopeniu (8).

Podobné abnormality funkcie trombocytov sa môžu vyskytovať pri *myelodysplastickom syndróme* (8).

Pri všetkých uvedených hematoonkologických ochoreniach vzniká primárny funkčný defekt trombocytov ako výsledok produkcie abnormálnych trombocytov v kostnej dreni (5).

Defekty v procesoch adhézie, agregácie a prokoagulačnej aktivity je možné pozorovať u pacientov s *dysproteinémiou*. Približne jedna tretina pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou a myelómom s protilátkami typu IgA má preukázateľnú trombocytopeniu. Pacienti s mnohopočetným myelómom produkujúcim IgG bývajú postihnutí menej. Koncentrácia monoklonového proteínu koreluje v týchto prípadoch s mierou poruchy funkcie trombocytu (9).

2. autoimunitných ochoreniach. Pacienti s prítomnosťou protilátok proti trombocytom pri klinických stavoch ako je napr. systémový lupus erythematosus môžu mať okrem trombocytopenie aj trombocytopeniu. Predpokladá sa, že príčinou je autoprotilátka viažuca sa na špecifický glykoproteínový receptor trombocytov (najčastejšie na receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$, Gp Ib/IX/V, $\alpha_2\beta_1$ alebo GPIV) (8). Aj určité typy glomerulonefritídy, Schönleinova-Henochova purpura, chronická hepatitída, periarteriitis nodosa alebo v transplantátoch vznikajúca vaskulitída sú imunologicky podmienenými chorobami, pri ktorých sú okrem endotelových buniek a subendotelu i trombocyty cieľovými bunkami pôsobenia antigén-protilátkových komplexov (1). Antifosfolipidové protilátky ovplyvňujú koagulačný systém viacerými mechanizmami a jedným z nich je aj väzba na trombocyty a blokáda uvoľňovania prostacyklínov (5).

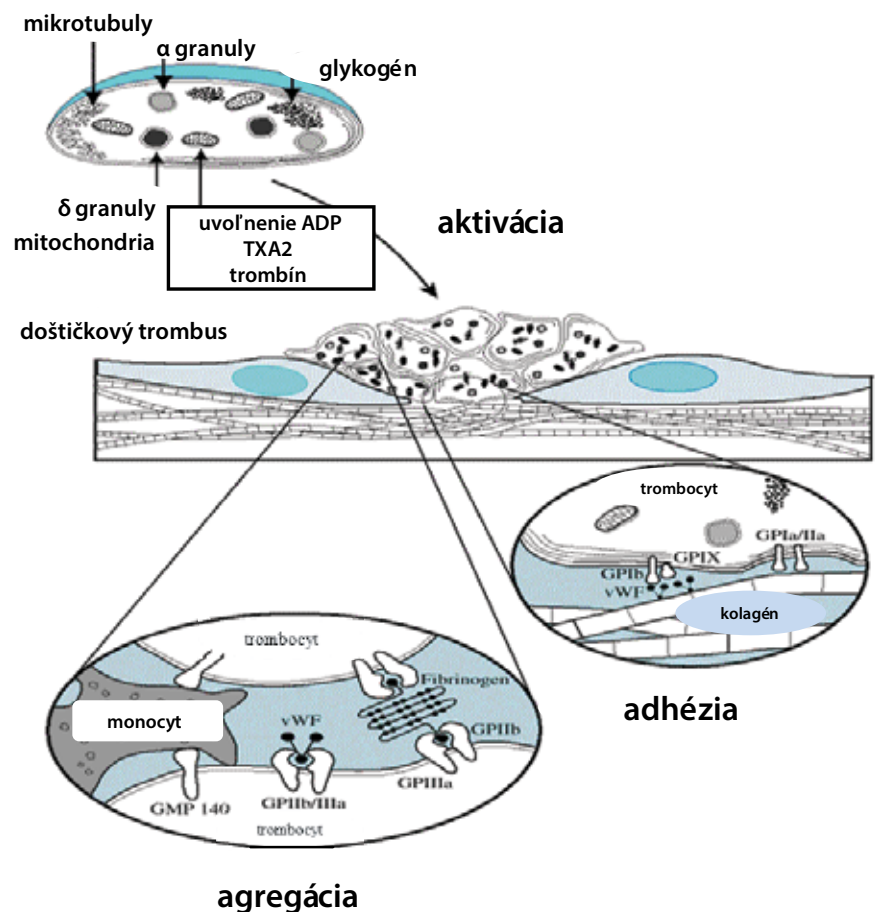
3. ostatných ochoreniach a stavoch.

Uremickí pacienti vykazujú defekty vo funkcii trombocytov súvisiace so závažnosťou urémie a anémie (9). Renálne zlyhanie predstavuje najstarší známy defekt získaných doštičkových funkcií (3). Trombocytopenia je v tomto prípade potencovaná najmä dialýzou (2). Uvažuje sa aj o akumulácii fenolov, fenolových kyselín a kyseliny guanidinosukcínovej, ktorá prostredníctvom uvoľnenia oxidu dusnatého z endotelových buniek pôsobí ako inhibítor doštičkových funkcií (3, 9).

Tabuľka 2. Lieky inhibujúce doštičkové funkcie (9)

Efekt	Príklady liekov
Silný vplyv	Kyselina acetylsalicylová (ASA)
	Klopidogel, Tiklopidín, Prasugrel, Tikagrelor, Kangrelor
	Abciximab (ReoPro)
	Nesteroidné protizápalové liečivá (Naproxen, Ibuprofen, Indometacín, Fenylbutazón, Piroxikam, Sulfinpyrazón)
Stredne silný vplyv	Penicilíny (Karbenicilín, Penicilín G, Ampicilín, Tikarcilín, Nafcilín, Azlocilín, Mezlocilín)
	Cefalosporíny (Moxalaktam, Cefotaxim)
	Nitrofurantoin
	Objemové expandéry (Dextran, hydroxyetylškrobovina)
	Heparín
Slabý vplyv	Fibrinolytiká
	Onkologické lieky (Daunorubicín, Mitramycín)
	Kardiovaskulárne lieky (blokátory kalciových kanálov, nitroglycerín, nitroprusid, chinidín)
	Alkohol

Obrázok 1. Funkcia trombocytu v primárnej hemostáze (9)

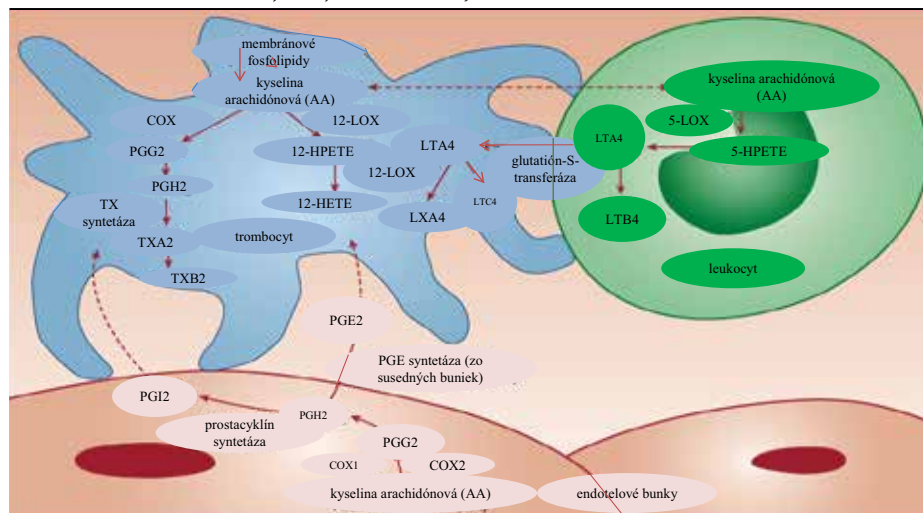


Pri ochoreniach obličiek sa vo všeobecnosti zistuje zvýšený obrat trombocytov a aj ich zvýšená spotreba na podklade adhézie trombocytov na poškodenú výstelku glomerulov a ich následnej aktivácie (5).

Pečeňové zlyhanie vedie k dysproteinémii s podobnými dôsledkami ako pri paraproteinémiách a spôsobuje zmeny v plazmatickej koagulácii a fibrinolyze. Etiológia krvácajúcich prejavov je multifaktoriálna a zahŕňa zníženú tvorbu koagulačných faktorov, porušenú fibrinolyzu, dysfibrinogémiu, trom-

bocytopeniu v dôsledku hypersplenizmu a deficitu trombopoetínu a trombocytopeniu sekundárne vznikajúcu pri zvýšení hladiny cirkulujúcich fibrín degradáčnych produktov (3, 8, 9).

U pacientov s *kardiopulmonálnym bypassom* sa okrem trombocytopenie rozvinie i trombocytopenia, a to napr. v dôsledku deficitu doštičkových granúl α , uvoľnenia rozpustného ligandu CD 40 alebo tvorby doštičkových mikročastíc. Závažnosť týchto porúch závisí od trvania mimotelového

Obrázok 2. Metabolizmus kyseliny arachidónovej (8)

obehu počas kardiochirurgického zákroku a upraví sa obvyčajne počas 2 – 24 hodín (8).

Trombocytopenia sa vyskytuje aj *pri cievnych ochoreniach*. Klinické aj experimentálne pozorovania ukázali, že ak je cirkulujúca krv vystavená kontaktu s väčším plošným poškodením ciev alebo s arteficiálnymi povrchmi, prežívanie doštičiek sa môže skracovať. Súčasne sa zvyšuje počet mladých reaktívnejších doštičiek v cirkulácii a tým väčšia náchylnosť k tvorbe trombózy a tromboembolických príhod. Kontaktom s nefyziologickými aktivačnými podnetmi môžu byť trombocyty nerovnako silno aktivované a poškodzované, ale zase nie natoľko, aby nemohli ďalej, hoci aj kratšie, prežívať v cirkulácii. Takto čiastočne vyčerpané a degranulované doštičky sa vyznačujú defektom pripomínajúcim poruchu skladovacích granúl a defekt membránových glykoproteínov. Takáto nežiaduca aktivita doštičiek sa vyskytuje napr. pri diabete (1).

Trombocytopenia po alkohole vzniká pravdepodobne nedostatkom kyseliny listovej a v dôsledku toxického vplyvu alkoholu na hemopoézu (5).

Vznik *popálenín* spôsobuje jednak trombocytopeniu v dôsledku zvýšenej spotreby trombocytov v ranách a jednak kvalitatívnu poruchu agregácie doštičiek pri zníženej hodnote ADP.

Získané trombocytopenie boli opísané aj *pri avitaminóze C* (označovanej tiež ako Möllerova-Barlowova choroba) a *B12*, ich výskyt bol opísaný aj v *niektorých prípadoch sideroplastovej anémie* a *pri určitých infekciách* (5, 6).

4. užívanie niektorých liekov, čo taktiež môže viesť k vzniku trombocytopenií (**tabuľka 2**) (9).

Funkcia krvných doštičiek v procese tvorby trombu

Normálna hemostáza vyžaduje tri základné reakcie trombocytov – adhéziu, agregáciu a uvoľňovanie z doštičkových granúl (4) (**obrázok 1**).

Po poškodení cievnej steny začína interakcia trombocytov so zložkami extracelulárnej matrix, hlavne s kolagénom, a séria vzájomných interakcií receptor-ligand za účelom tvorby stabilného trombu. Tento proces pozostáva z troch fáz: iniciálnej fázy, fázy extenzie a konsolidácie (10).

Počas **iniciálnej fázy** sa von Willebrandov faktor (vWF) viaže na kolagén, čo spôsobí konformačnú zmenu a umožní jeho väzbu ku membránovému glykoproteínovému receptorovému komplexu trombocytov Gp IIb/IX/V. Táto väzba podporí doštičkovú aktiváciu a vedie k prechodu do **fázy extenzie**, katalyzovanej premenou protrombínu na trombín na aktivovanom povrchu trombocytov. Dochádza k uvoľneniu aktívnych zložiek doštičkových granúl, ktoré môžu mať ďalší stimulačný vplyv na trombocyty.

Granuly alfa obsahujú koagulačné faktory (fibrinogén, faktor V), proteíny špecifické pre trombocyty (doštičkový faktor 4, β -tromboglobulín), mitogénne a angiogénne faktory (rastový faktor odvodený od trombocytov, transformujúci rastový faktor- β , vaskulárny endotelový rastový faktor) a aj adhezívne glykoproteíny spolu s membránovo-špecifickými proteínmi alfa granúl (trombospondín, vWF, multimerín, P-selektín). Zložkami delta granúl sú ADP, adenozíntrifosfát (ATP), ióny vápnika a sérotonín.

V **konsolidačnej fáze** nastáva agregácia trombocytov, ktorá je sprostredkovaná väzbou fibrinogénu a/alebo vWF na aktivovaný integrín Gp IIb/IIIa. Spolu s tvorbou fibrínovej siete dochádza k tvorbe trombov (10).

Metabolizmus kyseliny arachidónovej (AA) a TXA2 je základnou metabolickou cestou prispievajúcou k induktormi sprostredkovanej aktivácii a agregácii trombocytov (**obrázok 2**).

Väčšina z celkového množstva AA sa uvoľňuje z fosfatidylcholínu a fosfatidyletanolamínu v cytoplazmatickej membráne pomocou fosfolipázy A2

(FLA2), ale časť aj prostredníctvom fosfolipázy C (FLC) a diacylglycerolkinázy (DAG kináza). Činnosť niektorých izoenzymov FLA2 stimuluje ióny vápnika uvoľnené počas doštičkovej aktivácie. Vzniknutá AA je následne metabolizovaná cyklooxygenázami (COX) za vzniku prostaglandínov (PG) a tromboxánov. Lipoxygenáza zodpovedá za tvorbu leukotriénov a hydroxyeikozatetraénových kyselín. Dominantná COX v trombocytoch, COX1, mení AA na PGG2, ktorý sa následne mení na PGH2. Tromboxánsyntetáza premieňa PGH2 na TXA2. TXA2 a PGH2 sa môžu podieľať na stimulácii tromboxánových receptorov a indukovať doštičkovú agregáciu (8).

Ako vyplýva z fyziologických poznatkov, porucha ktorejkoľvek z funkcií krvných doštičiek, ale aj zmeny v počte trombocytov, sa môžu klinicky prejavovať krvácaním rôznej intenzity (6). Geneticky podmienené trombocytopenie môžu byť teda rozdelené do skupín podľa fázy, ktorú predominantne ovplyvňujú (10). Patofyziológia trombocytov vedúca ku vzniku poruchy bude podrobnejšie charakterizovaná pri jednotlivých ochoreniach.

Klinický obraz

Klinický obraz krvácajúcich trombocytopenií môže mať nasledujúce príznaky:

1. epistaxu ako jeden z najčastejších symptómov, pri vrodených trombocytopeniách sa väčšinou manifestuje pred pubertou
2. gingiválne krvácanie, veľmi často prítomné pri kvalitatívnych aj pri kvantitatívnych poruchách trombocytov a von Willebrandovej chorobe
3. krvácanie do kože vo forme petéchií a ekchymóz, ktoré je však typickejšie pre trombocytopeniu
4. excesívne provokované kožné a slizničné krvácanie (napr. počas holenia) je prítomné nielen pri trombocytopeniách, ale aj pri von Willebrandovej chorobe
5. hematúria je menej často sa vyskytujúci symptóm trombocytopenií
6. opakované epizódy rektálneho krvácania – pravdepodobné sú hlavne v súvislosti s divertikulmi, hemoroidmi alebo angiodyspláziou
7. menoragia – charakteristická pre trombocytopenie, ale aj pre von Willebrandovu chorobu
8. popôrodné krvácanie
9. nadmerné krvácanie v súvislosti s operatívnym zákrokom, dokonca aj extrakcia zubov môže byť u pacientov s trombocytopeniami problematická (8)

Prehľad vrodených krvácajúcich trombocytopatií

V prehľade krvácajúcich trombocytopatií sme sa zamerali na najvýznamnejšie vrodené trombocytopatie.

Poruchy membrány trombocytov

Bernardov-Soulierov syndróm (Bernardova-Soulierova trombocytová dystrofia)

Ide o autozómovo recesívny defekt membránového glykoproteínového (Gp) komplexu Gp Ib/IX/V v dôsledku mutácie v géne zložky GpIb, ktorá je patologicky zmenená. Následkom tejto poruchy neprebíha adhézia, ktorá je výsledkom interakcie komplexu Gp Ib/IX/V a vWF, ako aj agregácia trombocytov po stimulácii ristocetínom (5, 11). Tento syndróm je extrémne raritný s prevalenciou menej než 1/1 000 000 (8). V klinickom obraze dominuje krvácanie zo slizníc, najviac sa vyskytuje epistaxa (70 % pacientov), ekchymózy (58 %), menometroragia (44 %), gingiválne krvácanie (42 %) a krvácanie do GIT (22 %) (12). Charakteristickou vlastnosťou v rámci diagnostiky sú megatrombocyty v krvnom náteri (**obrázok 3, tabuľka 4**) a chýbanie reakcie doštičkových receptorov Gp Ib/IX s monoklonovými protilátkami proti Gp Ib/IX. Sprievodným prejavom môže byť aj trombocytopenia (5, 11).

Glanzmannova-Naegeliho trombasténia

Autozómovo recesívnym spôsobom dedičnosti v tomto prípade vzniká defekt komplexu membránového Gp trombocytov IIb/IIIa, ktorý vedie k poruche ich agregácie po ADP, kolagéne, kyseline arachidónovej a trombíne (5). Ide o zriedkavú poruchu s výskytom 1/1 000 000 obyvateľov a je relatívne častá v príbuzenských manželstvách (13). Rozlišujeme tri typy poruchy: **typ I** s úplným deficitom komplexu Gp IIb/IIIa, **typ II** so znížením množstva Gp IIb/IIIa a **typ III** s prítomnosťou fyziologického množstva Gp, ale s jeho kvalitatívnou poruchou (5). Glanzmannova-Naegeliho trombasténia sa klinicky prejavuje najmä gingiválnym krvácaním, menorágiou, purpurou a epistaxou. Krvácanie do gastrointestinálneho traktu a hematúria sú menej častými prejavmi tejto trombocytopatie, no môžu spôsobiť závažné komplikácie (10). Typickým diagnostickým nálezom je chýbajúca agregácia na odpoveď po podaní induktorov agregácie (11) (**tabuľka 4**).

Poruchy skladovacích delta granúl (defekty zásobného poolu, storage pool deficiencies)

Príčinou je dedične podmienená neschopnosť trombocytov uvoľniť ADP z delta granúl. Preto tiež chýba druhá vlna agregácie trombocytov (**tabuľka 4**) (1, 11).

Heřmanského-Pudlákov syndróm

Autozómovo recesívna choroba s defektom delta granúl. Celosvetová frekvencia výskytu syndrómu predstavuje 1/500 000 – 1/1 000 000 obyvateľov (14). Existujú dva typy poruchy, pri ktorých sa vyskytuje nedostatočné množstvo doštičkového ADP alebo porucha jeho uvoľňovania z granúl. Trombocyty nie sú schopné uvoľniť ADP z delta granúl, následkom čoho je nedostatočná tvorba primárnej hemostatickej zátky. Klinicky sa syndróm manifestuje stredne ťažkými prejavmi krvácania, okulokutánnym albinizmom a v niektorých prípadoch rozvojom pľúcnej fibrózy. V rámci diagnostiky je zaujímavý mikroskopický nález makrofágov naplnených pigmentom ceroidom – pigmentofágov, ktoré sa vyskytujú v kostnej dreni, alebo v glii centrálného nervového systému (5).

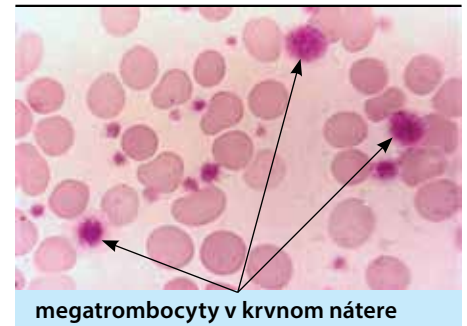
Chediakov-Higashiho syndróm

Autozómovo recesívna choroba s poruchou pigmentácie a imunodeficitným stavom a progresívnym neurologickým deficitom (10). Chediakov-Higashiho syndróm je raritné ochorenie, ktorého presná incidencia nie je známa, no celosvetovo bolo opísaných menej než 200 prípadov (15). Defekt delta granúl vyplývajúci z mutácie *LYST* génu kódujúceho transport vezikúl a interakciu s mikrotubulárnym systémom vyúsťuje do prejavov mukokutánného krvácania, čo sa premietne aj v laboratórnom náleze predĺženým časom krvácania, zníženým obsahom sérotonínu a kalcia v trombocytoch (8, 10).

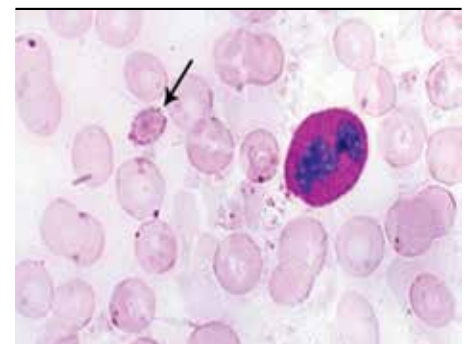
Poruchy skladovacích alfa granúl (defekty zásobného poolu, storage pool deficiencies) – syndróm sivých doštičiek

Ide o autozómovo recesívne ochorenie s prevalenciou menej ako 1/1 000 000 (5, 16). Príčinou je čiastočný alebo úplný deficit alfa granúl spojený s poruchou agregácie trombocytov. Sprievodným nálezom môže byť mierna až stredne ťažká trombocytopenia (5). Vo väčšine prípadov boli opisované len mierne krvácajúce prejavy. Z laboratórnych parametrov je prítomná znížená agregácia doštičiek po indukciu trombínom a kolagénom, trombocyty v krvnom náteri sú oválne, zväčšené a bledé so sivým zafarbením (**obrázok 4**).

Obrázok 3. Bernardova-Soulierova trombocytová dystrofia (6)



Obrázok 4. Trombocyty pri syndróme sivých doštičiek (8)



V kostnej dreni nachádzame sivé megakaryocyty s výraznou vakuolizáciou (tvar švajčiarskeho syra). Trombocyty majú narušenú štruktúru a chýba GpIa a Ib (5, 8).

Kombinovaná porucha skladovacích alfa a delta granúl

Ide o autozómovo dominantné ochorenie s menším výskytom než v prípade izolovanej poruchy delta granúl (8). Malá skupina pacientov s touto diagnózou vykazuje značnú heterogenitu skladovacej poruchy granúl (1, 8). Porucha vzniká na podklade hereditárneho zníženia množstva a/alebo obsahu delta granúl s variabilným defektom alfa granúl (10). Vo všeobecnosti možno povedať, že defekt skladovacích delta granúl je pri tejto poruche závažnejší ako porucha skladovacích alfa granúl (8). Klinická manifestácia je podobná ako pri izolovaných poruchách skladovacích granúl alfa a delta (10), čo možno vidieť aj na **obrázoch 5, 6 a 7**.

Laboratórne vykazujú doštičky známky trombocytopatie zmiešaného typu s poruchou skladovacích granúl, a tiež kvalitatívnu dysfunkciu so zníženou reaktivitou na kolagén (7). Porucha agregability trombocytov je ešte výraznejšia než pri syndróme sivých doštičiek (10). Najväčší defekt zaznamenávame v agregáčnej odpovedi na kyselinu arachidónovú a PGG₂. Tento defekt nastáva pri kombinovanej poruche skladovacích alfa a delta granúl aj pri relatívne vyššom obsahu ADP v delta granulách v porovnaní s niektorými čistými defektmi delta granúl (1).

Obrázok 5. Trombocytopatia s poruchou uvoľňovacej reakcie kombinovaného typu (porucha alfa a delta granúl) (7). Fotografia použité so súhlasom autora (7)



Obrázok 6. Trombocytopatia s poruchou uvoľňovacej reakcie kombinovaného typu (porucha alfa a delta granúl) (7). Fotografia použité so súhlasom autora (7)



Doštičkový typ (pseudo) von Willebrandovej choroby (PvWD)

Ide o raritnú poruchu s väčšinou autozómovo dominantnou dedičnosťou, vznikajúcu v dôsledku kvalitatívnych porúch Gp Ib. Incidencia PvWD je neznáma – predpokladá sa, že väčšina prípadov sa nesprávne diagnostikuje ako 2B typ von Willebrandovej choroby s podobnými prejavmi a fenotypovým profilom (17). Ich následkom je zvýšená afinita veľkých multimérov vWF k trombocytom s následnou depléciou veľkých multimérov v krvnej plazme (12). To zvyšuje obrat doštičiek a vyvoláva mierne makrotrombocytopéniu (18). U pacientov sa vyskytujú mierne až závažné prejavy mukokutánneho krvácania (8). Základné charakteristiky laboratórných parametrov sumarizuje **tabuľka 3**.

Obrázok 7. Trombocytopatia s poruchou uvoľňovacej reakcie kombinovaného typu (porucha alfa a delta granúl) (7). Fotografia použité so súhlasom autora (7)



Abnormality koagulačnej aktivity trombocytov (Scottov syndróm)

Scottov syndróm je podmienený autozómovo recesívnym spôsobom dedičnosti (8). Do roku 2009 boli celosvetovo opísané len tri prípady Scottovho syndrómu (19). Podstatou vzniku ochorenia je porušená funkcia trombocytov v procese podpory koagulačných reakcií a primárny anatomický defekt v tvorbe mikrovezikúl ako v odpovedi na rôzne stimuly. Trombocyty v tomto prípade nie sú schopné translokácie fosfatidylserínu na vonkajšiu stranu svojej membrány, z čoho vyplýva oslabená schopnosť doštičiek viazať faktory Va-Xa a VIIIa a zároveň porušený proces hemokoagulácie (8). Výsledkom je zníženie tvorby trombinu a na doštičkách závislej tvorby fibrínu na cievnom endoteli (3). Klinickým prejavom je krvácajúca diatéza mierneho stupňa (12). Doštičkový koagulačný defekt sa v tomto prípade odlišuje od iných trombocytopatií. Pacienti nekrvácajú do kože a slizníc, ale majú závažné prejavy krvácania po extrakcii zubov, menorágiu, závažné krvácanie po pôrode vyžadujúce krvné transfúzie a hysterektómiu a spontánne u nich dochádza

Tabuľka 3. Prehľad základných laboratórných parametrov doštičkového typu (pseudo) von Willebrandovej choroby (1)

trombocyty	N/↓
čas krvácania	↑
FVIII (FVIIIc)	N/↓
FVIII:Ag (vWF:Ag)	N/↓
FVIII:Rco (vWF:RCo)	N/↓
RIPA (ristocetínom indukovaná agregácia doštičiek)	↑↑
agregácia Tr normálnym FVIII (vWF) v neprítomnosti ristocetínu	prítomná
2-rozmerná skrížená imunoelektroforéza	abnormálna
štruktúra multimérov (SDS-agarózový a polyakrylamidový gél)	veľké multiméry neprítomné v plazme, normálne v Tr
<i>SDS = dodecylsírán sodný</i>	

k tvorbe panvových hematómov. Doštičky vykazujú zníženú schopnosť tvorby trombu, závažne porušenú tvorbu fibrínu na subendoteliálnom povrchu, zníženú schopnosť väzby faktora Va na trombocyty a oslabenú schopnosť urýchliť aktiváciu faktora X a protrombinu. Výsledok testu disponibility doštičkového faktora 3 je takisto abnormálny.

Abnormality doštičkovej signalizácie a sekrécie

Porucha receptora pre TXA2

Doštičky obsahujú dve rôzne izoformy receptora pre TXA2, ktoré môžu aktivovať fosfolipázu C, ale ktoré sa líšia v účinku na adenylátcyklázu. Výskyt vrodenej krvácajúcej poruchy spôsobenej mutáciou TXA2 receptora (R601L) bol zaznamenaný v niekoľkých rodinách v Japonsku, pričom sa uvádza autozómovo dominantný aj autozómovo recesívny spôsob dedičnosti. Mutácia inhibuje aktiváciu fosfolipázy C oboma izoformami a zhoršuje stimuláciu adenylátcyklázy prostredníctvom jednej z izoform receptora pre TXA2. Inhibícia uvedeného enzýmu druhou z izoformiem však nie je porušená (8). V rámci laboratórných vyšetrení je porušená agregáčna odpoveď trombocytov na kyselinu arachidónovú a variabilná odpoveď na ostatné induktory agregácie. Zaznamenávame zníženie prvé a chýbajúcu druhú vlnu agregácie (10).

Poruchy receptora pre ADP (P2Y12, P2Y1, P2X1)

P2Y1 typ receptora pre ADP prispieva k aktivácii fosfolipázy C, intracelulárnej mobilizácii vápnika a k zmene tvaru, P2Y12 inhibuje tvorbu cAMP adenylátcyklázou a P2X1 slúži ako ATP/

ADP katiónový kanál. Globálne bolo dokumentovaných len niekoľko pacientov s abnormalitami ADP P2Y₁₂ receptora. Symptómy týchto pacientov sa líšili svojou závažnosťou, no v niektorých prípadoch nastalo počas operačného zákroku alebo po traume ťažké krvácanie. V laboratórnych testoch došlo k predĺženiu času krvácania a abnormálnej agregáčnej odpovedi na kolagén a TXA₂ (8).

Porucha receptora pre epinefrín

Ide o zriedkavé geneticky podmienené ochorenie opísané iba v niekoľkých prípadoch so selektívne porušenou agregáčnou odpoveďou na epinefrín. Klinicky sa prejavuje ľahkou tvorbou modrín (8, 10).

Deficit cyklooxygenázy (COX) (prostaglandínH₂ syntetázy-1)

Vo viacerých štúdiách boli opísané prípady pacientov s deficitom uvedeného enzýmu, na základe ktorého mohli doštičky postihnutých pacientov tvoriť tromboxán len z cyklických endoperoxidov. Ak sa však poškodí aj funkcia endotelovej COX, poruší sa tiež tvorba prostacyklínu. Klinické prejavy v konečnom dôsledku závisia od vzájomnej rovnováhy medzi aktivitou prostacyklínu a tromboxánu A₂. Pacient s defektom doštičkovej i endotelovej COX má len mierne krvácajúce prejavy.

Deficit tromboxánsyntetázy

U dvoch rodín sa podarilo identifikovať deficit doštičkovej tromboxánsyntetázy, čo u nich spôsobilo poruchu premeny cyklických endoperoxidov na tromboxán A₂. U jedného z pacientov sa klinicky vyskytovalo život ohrozujúce krvácanie a v laboratórnych testoch variabilne predĺžený čas krvácania (8). Deficit oboch enzýmov sa laboratórne prejavuje podobne ako deficit receptora pre TXA₂. Poruchy sa môžu rozlíšiť agregáčnou odpoveďou na PGH₂ a syntetický tromboxán U46619 (10).

Abnormality proteínov spájajúcich cytoskelet

Proteín asociovaný s Wiskottovým-Aldrichovým syndrómom (WASP)

Autozómovo recesívna porucha s väzbou na chromozóm X, ktorá je podmienená mutáciou WAS génu (5). Celosvetový výskyt Wiskottovho-Aldrichovho syndrómu je 4/1 000 000 jedincov mužského pohlavia (8). U jedincov mužského pohlavia (postihnuté prenášačky sú klinicky zdravé) sú závažné krvácajúce prejavy prítomné už od včas-

ného detstva (5). WASP je proteín zodpovedajúci za prenos signálov z povrchu bunky k aktívnym vláknám cytoskeletu. Nachádza sa v bunkových líniách odvodených od hematopoetickej kmeňovej bunky. Pri tejto krvácajúcej trombocytopatii ide najčastejšie o defekt v skladovaní adenínových nukleotidov a o poruchy v energetickom metabolizme trombocytov. Napriek úlohe WASP v procese reorganizácie cytoskeletu zostáva zmena tvaru trombocytu a polymerizácia aktínu trombocytov neporušená (8). Krvácajúce prejavy sú charakterizované trombocytopenickou purpurou, ktorá môže byť sprevádzaná chronickým ekzémom a zníženou odolnosťou proti infekcii. V krvnom obraze je znížený počet trombocytov, v kostnej dreni nastáva zrnčenie megakaryocytov a čas krvácania, rovnako ako pri predchádzajúcich syndrómoch, je predĺžený (5).

Laboratórna diagnostika trombocytopatií

1. Rutinné testy: počet a morfológia trombocytov, čas krvácania (Duke, Ivy), heparín tolerančný test (HTT)

2. Hemostazeologické vyšetrenia: protrombínový čas (PT), aktivovaný parciálny trombolastínový čas (APTT), trombínový čas (TT)

3. Funkčné vyšetrenia trombocytov: adhezivita pomocou retencie trombocytov na skle, agregabilita trombocytov po indukcii adeno-zíndifosfátom (ADP), adrenalínom, kolagénom, trombínom, ristocetínom, uvoľňovacia reakcia agregáčnou metódou po indukcii ADP, disponibilita doštičkového faktora 3, doštičkový faktor 4, retrakcia plazmatického koagula

4. Špeciálne vyšetrenia: membránové glykoproteíny krvných doštičiek vyšetrené prietokovým cytometrom, elektrónovomikroskopické vyšetrenie trombocytov (5, 20)

Tabuľka 4. Diferenciálna diagnostika vrodených trombocytopatií (1)

test	Bernard-Soulierov syndróm	Glanzmannova trombasténia	defekt delta granúl	defekt alfa granúl
počet trombocytov (Tr)	N/↓	N	N	↓
morfológia Tr	megaTr	N	N	veľké Tr
čas krvácania	↑	↑	↑	N
konzumpcia protrombínu	↓	N	↓	↓
doštičkový faktor 3	N/↑	↓	N/↓	N/↓
retrakcia koagula	N	↓	N/↓	N
adhezivita Tr	N/↓	↓	↓	↓
agregácia Tr – ADP	N	↓	chýba 2. vlna agreg.	N
agregácia Tr – EPI	N	↓	↓	N
agregácia Tr – kolagén	N	↓	↓	↓
agregácia Tr – trombín	N	↓	N	↓
agregácia Tr – ristocetín	↓	N	N	N

Tr = trombocyt; N = norma; ADP = adeno-zíndifosfát; EPI = epinefrín

Diferenciálna diagnostika vrodených trombocytopatií

Tabuľka 4 uvádza prehľad laboratórnych parametrov užitočných v rámci diferenciálnej diagnostiky vybraných vrodených trombocytopatií.

Profylaxia a liečba krvácania u pacientov s trombocytopatiami

V rámci terapie lokálneho krvácania je možné použiť nosové tampóny alebo fibrínové tmely obsahujúce fibrinogén, trombín, faktor XIII a aprotinín. V prípade gingiválneho krvácania je účinný výplach ústnej dutiny kyselinou tranexámovou (Exacyl) (18, 21).

Antifibrinolytiká ako napr. kyselina para-aminometylbenzoová (PAMBA) alebo kyselina tranexámová. Kyselina para-aminometylbenzoová sa podáva perorálne (250 mg 3 – 4-krát denne) alebo parenterálne (bolus 50 – 100 mg i. v. príp. 100 mg i. m.) a kyselina tranexámová perorálne (2 – 4 g/deň, rozdelené v 2 – 4 dávkach) alebo i. v. (2 – 4 g/deň, rozdelené v 2 – 3 dávkach) v liečbe mukokutánneho krvácania, menorágie alebo krvácania do gastrointestinálneho traktu (GIT) (22, 23, 24, 25).

Desmopresin (vazopresínový analóg) skracuje čas krvácania pri poruchách skladovacích granúl a stimuluje uvoľňovanie endotelového vWF, čím podporuje adhéziu trombocytov k cievnnej stene (18). Odporúčaná počiatočná dávka desmopresinu (Minirin) je 60 ug lyofilizátu sublinguálne 3-krát denne (26). V SR nie je desmopresin v indikácii liečby krvácania pri trombocytopatiách dostupný.

Trombocytový koncentrát je indikovaný hlavne v prípade závažného krvácania pri vrodených trombocytopatiách alebo predoperačne v profylaxii krvácania pri trombocytopatiách (18, 21).

Použitie **rekombinantného aktivovaného faktora VII (rFVIIa)** je indikované v liečbe krvácania pri Glanzmannovej trombasténii, v tzv. off-label indikácii však bol použitý pri životo ohrozujúcom krvácaní aj pri iných trombocytopeniách (27).

Z ďalších liečebných modalít sa pri trombocytopeniách používajú **hemostyptiká** ako napr. etamsylát (Dicynone) a **glukokortikoidy** (21). Mielke a spol., odporúča na úpravu hemostázy aplikáciu 20 – 50 mg prednizónu denne 3 – 5 dní pred chirurgickými výkonmi. Pozitívny vplyv glukokortikoidov na zníženie krvácanosti autori vysvetľujú jednak ich priaznivým pôsobením na defekt endotelu spôsobený nedostatočnosťou doštičiek a jednak potlačením produkcie prostacyklínu, a tým jeho relaxačného účinku na hladkú svalovinu cievnej steny. Tým glukokortikoidy zlepšujú vazokonstrikciu (1). Glukokortikoidy sa krátkodobo podávajú na zastavenie alebo prevenciu krvácania pri abnormalitách doštičkovej signalizácie (napr. Prednison 25 – 50 mg p. o. 3 – 4 dni) (12) alebo rovnako krátkodobo pred chirurgickým výkonom pri poruche skladovacích delta granúl (8). Vo vybraných indikáciách sa s cieľom normalizácie funkcie doštičiek a megakaryopoézy raritne vykonáva **transplantácia kostnej drene** (18, 21). Od roku 1985 bola transplantácia kostnej drene alebo krvotvorných kmeňových buniek (KKB) vykonaná len u niekoľkých pacientov so závažnou formou Bernardovho-Soulierovho syndrómu, Glanzmannovej trombasténie, Wiskottovho-Aldrichovho syndrómu a Chediakovho-Higashiho syndrómu s cieľom normalizácie funkcie trombocytov a megakaryopoézy (8, 18). Transplantácia kostnej drene alebo KKB sa odporúča aj u pacientov s trombocytopeniou a s opakovaným život ohrozujúcim krvácaním s potrebou masívnej liečby krvnými preparátmi. Úspešná transplantácia kostnej drene alebo KKB významne znižuje riziko mortality pacientov s recidivujúcim masívnym krvácaním pri najzávažnejších trombocytopeniách (10).

V prípade **získaných trombocytopenií** vedie liečba základného ochorenia k úprave pomerov hemostázy (12).

Za samozrejme treba považovať, že tak ako pri iných krvácaných stavoch je aj pri trombocytopeniách kontraindikovaná intramuskulárna aplikácia liekov. Podobne nevhodný je abúzus liekov, prípadne niektorých požívatín (napr. alkohol), ktoré potenciálne znižujú reaktivitu doštičiek.

Treba tiež zdôrazniť, že napriek mnohým spôsobom priaznivého ovplyvňovania primárnej hemostázy, patrí ťažké krvácanie pri trombocytopeniách k najťažšie ovplyvniteľným (1).

Záver

Napriek zriedkavému až výnimočnému výskytu vrodených krvácaných trombocytopenií je diagnostika týchto ochorení veľmi významná, lebo ich klinický priebeh môže byť spojený so závažným krvácaním a s potrebou okamžitej a cielenej liečby. Skúmanie vrodených trombocytopenií umožňuje hľadať účinnejšie a zároveň bezpečné lieky zasahujúce do metabolických procesov trombocytov s cieľom terapeutickéj inhibície ich reaktivity najmä pri kardiovaskulárnych ochoreniach. Naopak, získané krvácané trombocytopenie sa vyvíjajú pri mnohých bežne sa vyskytujúcich ochoreniach, a preto vedomosti o riziku vzniku a ďalšom terapeutickom ovplyvnení týchto sprievodných krvácaných komplikácií sú nevyhnutné v klinickej praxi pre každého lekára. Vo všeobecnosti ide o ochorenia sprevádzané krvácaním rôznej intenzity, ktoré môže vyústiť až do život ohrozujúceho stavu. Preto je potrebné poznať ich etiopatogenézu a na jej základe správne indikovať použitie jednotlivých diagnostických a terapeutických postupov. V manažmente krvácaných trombocytopenií má nezastupiteľné miesto mediodborová spolupráca hematológa a detského hematológa s ďalšími špecialistami (internistom, chirurgom, gynekológom, pediatrom, otorinolaryngológom, anesteziológom a inými), a v neposlednom rade aj s praktickým lekárom.

Podakovanie: Práca bola podporená projektami CEVYPET (ITMS 26220120053), APVV 0222-11 a Vega 1/0016/12.

Literatúra

1. Kubisz P, a kol. Trombocyty a trombocytopenie. Martin: Osveta 1987, 296 s.
2. Longo DL (editor). Harrison's hematology and oncology. 17th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2010, 768 s.
3. Penka M, a kol. Hematologie I: Neonkologická hematologie. Praha: Grada Publishing 2001, 201 s.
4. Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005, 2750 s.
5. Kubisz P, a kol. Hematológia a transfuziológia. Bratislava – Praha: Grada Slovakia – Grada, Publishing, 2006, 323 s.
6. Kubisz P. Laboratorní diagnostika funkčních poruch krevních destiček. In: Vrozené trombocytopenie. Vnitř Lék 1974; 20(1): 60–69.

7. Kubisz P, Šuranová J. Further variant of the thrombocytopathy with abnormalities in platelet release reaction. Thromb Res 1974; 4: 119–130.
8. Kaushansky K, et al. Williams Hematology. 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2010, 2460 s.
9. Hillman RS, et al. Hematology in clinical practice. 4th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005, 471 s.
10. Pine JW, Jr, (editor). Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009, 2606 s.
11. Souček M, editor. Vnitřní lékařství: 1. díl. Praha – Brno: Praha Grada Publishing – Brno Facta Medica – Brno Muni Press 2011, 805 s.
12. Klener P, a kol. Vnitřní lékařství. 4. prepracované a doplnené vyd. Praha: Galén, Karolinum 2011, 1174 s.
13. Glanzmann Thrombasthenia [cit. 2013-10-10]. Dostupné na: <http://www.frca.co.uk/documents/GlanzmannThrombasthenia.pdf>
14. Hermansky-Pudlak syndrome [cit. 2013-10-10]. Dostupné na internete: <http://www.mazornet.com/genetics/hermansky-pudlak.htm>
15. Chediak-Higashi syndrome [cit. 2013-10-10]. Dostupné na internete: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/chediak-higashi-syndrome>
16. Gray platelet syndrome [cit. 2013-10-11]. Dostupné na internete: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=721
17. Favaloro EJ, et al. Differential identification of a rare form of platelet-type (pseudo-) von Willebrand disease (VWD) from Type 2B VWD using a simplified ristocetin-induced-platelet-agglutination mixing assay and confirmed by genetic analysis. Br J Haematol 2007; 139 (4): 623–626 [cit. 2013-10-11]. Dostupné na: DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06850.x, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2007.06850.x/full>
18. Kirchnermaier CM, Pillitteri D. Diagnosis and management of inherited platelet disorders. Transfus Med Hemother, 2010; 37(5): 237–246 [cit. 2013-09-25]. Dostupné na: DOI: 10.1159/000320257, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2980508/>
19. D'Andrea G, et al. Inherited platelet disorders: thrombocytopenias and thrombocytopathies. Blood Transfus. 2009; 7(4): 278–292 [cit. 2013-10-12]. Dostupné na: DOI: 10.2450/2009.0078-08, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2782805/>
20. Trnovec T, Dzúrik R. Štandardné diagnostické postupy. Martin: Osveta 1998, 832 s.
21. Dzúrik R, Trnovec T. Štandardné terapeutické postupy. 2. prepracované a rozšírené vyd. Martin: Osveta 2001, 804 s.
22. Pamba [cit. 2013-09-25]. Dostupné na: <http://www.adcc.sk/web/humane-lieky/detail/pamba-19344.html>
23. Pamba [cit. 2013-09-25]. Dostupné na: <http://www.adcc.sk/web/humane-lieky/detail/pamba-19343.html>
24. Exacyl [cit. 2013-09-25]. Dostupné na: <http://www.lekarna.cz/exacyl-20x500mg-potahovane-tablety/>
25. Exacyl [cit. 2013-09-25]. Dostupné na: <http://www.lekarna.cz/exacyl-inj-5x5ml-500mg/>
26. Minirin [cit. 2013-09-25]. Dostupné na: <http://www.adcc.sk/web/humane-lieky/detail/minirin-melt-120-%C2%B5g-16131.html>
27. Kubisz P, Staško J. Recombinant activated factor VII in patients at high risk of bleeding. Hematology 2004; 9(5/6): 317–332.

doc. MUDr. Ján Staško, PhD.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM Kollárova 2, 036 59 Martin
stasko@jfm.uniba.sk

