

MM

MALÁ
MONOGRAFIE

M. Penka, A. Buliková, M. Matýšková, J. Zavřelová

DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULACE (DIC)



e GRADA

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umisťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.



Copyright © Grada Publishing, a.s.

OBSAH

Poděkování	9
Seznam použitých zkratk	11
1 Úvod (<i>M. Penka</i>)	17
2 Definice (<i>M. Penka</i>)	21
3 Epidemiologie (<i>M. Penka, M. Matýšková</i>)	25
Literatura	25
4 Etiopatogeneze (<i>M. Matýšková</i>)	29
4.1 Patogeneze diseminované intravaskulární koagulace	31
4.2 Patogenetický mechanismus	33
4.2.1 Uvolnění tkáňového faktoru	34
4.2.2 Uvolnění fosfolipidů	35
4.2.3 Poruchy cévní stěny	36
4.2.4 Cytokiny	37
4.2.5 Přítomnost endotoxinů	38
4.2.6 Kontakt s cizím povrchem	39
4.2.7 Poruchy clearance aktivních faktorů	40
4.2.8 Léčebné intervence	40
4.2.9 Exogenně vzniklé látky (ne tělu vlastní)	41
4.3 Choroby sdružené s diseminovanou intravaskulární koagulací	42
4.3.1 Porodnictví a gynekologie	42
4.3.2 Infekce	44
4.3.3 Syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS)	48
4.3.4 Purpura fulminans	49
4.3.5 Nádorová onemocnění	50
4.3.6 Paraprotein, amyloid	53
4.3.7 Hemolýza	53
4.3.8 Rabdomyolýza	55
4.3.9 Kardiovaskulární onemocnění	55
4.3.10 Poruchy hemostázy	58
4.3.11 Autoimunitní choroby	58
4.3.12 Alergické reakce, anafylaxe	59
4.3.13 Trauma	59
4.3.14 Ortopedie, chirurgické zákroky	60
4.3.15 Neurologické postižení	61
4.3.16 Jaterní postižení	61
4.3.17 Akutní syndrom dechové tísně (ARDS)	63

4.3.18	Metabolické poruchy	64
4.3.20	Poruchy termoregulace	65
4.3.21	Novorozenci	65
	Literatura	66
5	Klinický obraz (<i>M. Penka</i>)	71
5.1	Akutní forma DIC	73
5.2	Chronická forma DIC	74
	Literatura	74
6	Diagnostika (<i>M. Matýšková, J. Zavřelová</i>)	75
6.1	Klinická diagnóza	75
6.2	Laboratorní vyšetření	76
6.2.1	Screeningové testy	77
6.2.2	Konfirmační testy	79
6.2.3	Doplňující koagulační testy	84
6.2.4	Molekulární markery	88
6.2.5	Další testy	94
6.2.6	Biochemické vyšetření	94
6.2.7	Histologické vyšetření	95
6.3	Frekvence a interpretace laboratorních odběrů	96
6.4	Závěr	96
	Literatura	100
7	Diferenciální diagnostika (<i>A. Buliková</i>)	103
7.1	Úvod	103
7.2	Trombotické mikroangiopatie (TMA)	103
7.2.1	Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)	104
7.2.2	Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)	109
7.3	Trombotické mikroangiopatie v graviditě	111
7.3.1	Preeklampsie a eklampsie	112
7.3.2	HELLP syndrom	115
7.3.3	Akutní těhotenská steatóza jater (acute fatty liver of pregnancy – AFLP)	117
7.4	Antifosfolipidový syndrom	119
7.4.1	Primární a sekundární antifosfolipidový syndrom (PAPS a SAPS)	119
7.4.2	Antifosfolipidový syndrom v těhotenství	128
7.4.3	Katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS)	131
7.5	Heparinem indukovaná trombocytopenie(s trombózou) – HIT(T)	133
7.6	Paroxysmální noční hemoglobinurie	138
7.7	Purpura fulminans spojená s varicelovou infekcí a jiné autoimunitně podmíněné deficity proteinu S	141

7.8	Primární hyperfibrino(geno)lýza	142
7.9	Nádorová onemocnění	145
7.9.1	Trombotická tendence u nádorových onemocnění	145
7.9.2	Krvácivé stavy u nádorových onemocnění	147
7.10	Akutní syndrom dechové tísně (ARDS)	152
7.11	Jaterní postižení	153
7.11.1	Úvod	153
7.11.2	Akutní postižení jater a jaterní selhání	154
7.11.3	Chronické hepatopatie	157
7.12	Získané inhibitory koagulačních faktorů	158
7.12.1	Specifické protilátky proti FVIII a FIX	158
7.12.2	Specifické protilátky proti FV	160
7.12.3	Jiné	161
7.13	Laboratorní abnormality napodobující nálezy u DIC	161
	Literatura	162
8	Léčba (M. Penka)	169
8.1	Principy léčby	169
8.2	Prostředky léčby	170
8.2.1	Heparin a látky heparinového účinku a povahy	170
8.2.2	Trombolytika	174
8.2.3	Kumariny	176
8.2.4	Antitrombocyární látky	178
8.2.5	Inhibitory koagulace, transfuzní přípravky a krevní deriváty	180
8.2.6	Antifibrinolytika	185
8.3	Odlišnost léčby za různých okolností vzniku DIC	186
8.4	Systémové patologické stavy	187
8.4.1	Infekce a seps	187
8.4.2	Waterhouseův-Friderichsenův syndrom	188
8.4.3	Purpura fulminans	188
8.4.4	Šok	189
8.4.5	Bakteriální endokarditida	189
8.4.6	Nebakteriální trombotická endokarditida	190
8.4.7	Jaterní onemocnění	190
8.4.8	Antifosfolipidový syndrom	191
8.4.9	Mikroangiopatické hemolytické syndromy (MAS)	192
8.4.10	Akutní porodnické komplikace	194
8.4.11	Eklampsie, preeklampsie a HELLP syndrom	194
8.4.12	Ovariální hyperstimulační syndrom (OHS)	195
8.4.13	Traumata a popáleniny	195
8.4.14	Hadí uštknutí	195

8.4.15	Hemolytický syndrom	196
8.4.16	Malignity	196
8.5	Lokalizované formy DIC	197
8.5.1	Aneuryzma aorty	197
8.5.2	Syndrom Kasabachův-Merrittové	198
8.5.3	Hereditární hemoragická teleangiektázie	198
8.6	Ostatní stavy související s rozvojem DIC	198
8.6.1	Transplantace kostní dřeně	198
8.6.2	Polékové syndromy DIC	199
9	Prevence (<i>M. Penka, M. Matýšková</i>)	201
10	Schémata, vybrané tabulky, diagnostické a terapeutické algoritmy	
	(<i>M. Penka, M. Matýšková, A. Buliková, J. Zavřelová</i>)	203
	Literatura	212
	Rejstřík	217

Poděkování

Na tomto místě bychom chtěli poděkovat MUDr. Pavlu Fabiánovi z Patologicko-anatomického ústavu LF MU v Brně za poskytnutí obrázků s histologickými nálezy, MUDr. Svatavě Snopkové z Kliniky infekčních chorob za literární odkazy se zaměřením na některé problémy infekčních nemocí a paní Mgr. Evě Zuzákové z knihovny Lékařské fakulty MU v Brně za rešerše, které nám neúnavně prováděla.

Seznam použitých zkratek

ACLA	– antikardiolipinové protilátky
ADP	– adenosindifosfát
AFLP	– akutní těhotenská steatóza jater
Ag-PI	– antigen-protilátka
AICF	– accelerated intravascular coagulation and fibrinolysis (urychlené nitrocévní srážení a fibrinolýza)
AIHA	– autoimunitní hemolytická anémie
AIM	– akutní infarkt myokardu
ALF	– akutní jaterní selhání
ALT	– alaninaminotransferáza
AML-M4	– akutní myeloidní leukémie M4
APA	– antifosfolipidové protilátky
APC	– aktivovaný protein C
APCR	– rezistence na aktivovaný protein C
APL	– akutní promyelocytární leukémie
APS	– antifosfolipidový syndrom
APTT	– aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ARDS	– acute respiratory distress syndrome (syndrom akutní dechové tísně)
ASA	– kyselina acetylsalicylová
AST	– aspartátaminotransferáza
AT	– antitrombin
BCSH	– Britský výbor pro standardizaci v hematologii
BM	– bazální membrána
Ca ²⁺	– vápníkové ionty
cAMP	– cyklický adenosinmonofosfát
CAPS	– katastrofický antifosfolipidový syndrom
CD	– cluster differentiation (rozlišovací znak)
CK	– kreatinkináza
CLL	– chronická lymfatická leukémie
CMV	– cytomegalovirus
CNS	– centrální nervový systém
COX	– cyklooxygenáza
CP	– cancer procoagulant
C4BP	– C4 vázající protein
CT	– počítačová tomografie

ČZP	– čerstvě zmražená plazma
dAPTT	– ředěný aPTT
DD	– D-dimery
dg.	– diagnóza
DIC	– diseminovaná intravaskulární koagulace
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
dPT	– ředěný protrombinový test
dRVVT	– dilute Russel viper venom test (stypenový čas)
DVT	– hluboká žilní trombóza
EAC	– kyselina epsilon-aminokapronová
EBV	– Epstein-Barrův virus
EC	– extracelulární
EID	– elektroimunodifuze
EL	– euglobulin lysis time (čas lýzy euglobulinového koagula)
ELISA	– elektroimunoanalýza
EMP	– endotelové mikropartikule
EP	– plicní embolie
EDRF	– endothelium-dependent relaxing factor
F	– faktor
F1+2	– fragment protrombinu 1+2
Fbg	– fibrinogen
FDP	– fibrinogen-fibrinové degradační produkty
FEIBA	– factor eight bypassing activity (aktivita obcházející faktor 8)
FF	– faktory
FN	– falešně negativní
FP	– falešně pozitivní
FPA	– fibrinopeptid A
FPB	– fibrinopeptid B
FVL	– Leidenská mutace faktoru V
FIXap	– FIX aktivační peptid
FXap	– FX aktivační peptid
G	– barvení dle Grama
GAG	– glykozaminoglykany
GIT	– gastrointestinální trakt
GMT	– γ -glutamyltransferáza
GP	– glykoproteiny
GPL	– jednotka fosfolipid-dependentních protilátek třídy IgG

GRO	– growth-related oncogen (růstový onkogen)
GVHD	– graft versus host disease (reakce štěpu proti hostiteli)
HBV	– virus hepatitidy B
HCV	– virus hepatitidy C
HELLP	– hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (hemolýza, zvýšené jaterní enzymy, snížený počet destiček)
HIPA	– heparinem indukovaná aktivace destiček
HIT	– heparinem indukovaná trombocytopenie
HITT	– HIT s trombózou
HIV	– virus lidské imunodeficiency
HMWK	– vysokomolekulární kininogen
HRGP	– glykoproteiny bohaté na histidin
HUS	– hemolyticko-uremický syndrom
Ig	– imunoglobulin
IL	– interleukin
IM	– infarkt myokardu
INR	– international normalized ratio (mezinárodní normalizovaný poměr)
ISTH	– Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu
ITP	– idiopatická trombocytopenická purpura
K	– kumariny
KD	– kostní dřeň
KV	– kardiovaskulární
LA	– lupus antikoagulans
LD	– laktátdehydrogenáza
LIA	– liquid immuno assay
LMWH	– low-molecular-weight heparin (nízkomolekulární heparin)
MAC	– membrane attack complex
MAHA	– mikroangiopatická hemolytická anemie
MAS	– mikroangiopatické hemolytické syndromy
MGG	– May Grünwald-Giemsa
MGUS	– monoklonální gamapatie nejasného významu
MMS	– monocyto-makrofágový systém
MODS	– multiorgánové selhání
MPV	– střední objem trombocytů
NAP	– neutrofilů aktivující peptid
NBTE	– nebakteriální trombotická endokarditida
NHL	– non-hodgkinský lymfom

NO	– oxid dusný
OHS	– ovariální hyperstimulační syndrom
OLT	– orthotopic liver transplantation
p.o.	– podání ústy
PAF	– destičky aktivující faktor
PAI	– inhibitor aktivátoru plazminogenu
PAMBA	– kyselina paraaminobenzoová
PAP	– komplex plazmin-antiplazmin
PAR	– protease-activated receptors
PAPS	– primární antifosfolipidový syndrom
PAS	– periodic acid Schiff
PAT	– platelet aggregation test
PC	– protein C
PCP	– aktivační peptid proteinu C
PF4	– destičkový faktor 4
PGI ₂	– prostacyklin
PK	– prekalikrein
PI	– fosfolipidy
PL	– plazmin
Plg	– plazminogen
PMN	– polymorfonukleáry
PMP	– destičkové mikropartikule
PNH	– paroxysmální noční hemoglobinurie
PNP	– destičkový neutralizační test
PPSB	– faktory protrombinového komplexu
PROM	– předčasné odloučení membrán plodu
PS	– protein S
PT	– protrombinový čas
RIA	– radioimunoanalýza
RNA	– ribonukleová kyselina
SAK	– subarachnoidální krvácení
SAPS	– sekundární antifosfolipidový syndrom
scuPA	– aktivátor plazminogenu
SF	– solubilní fibrin
SFM	– solubilní komplexy fibrinových monomerů
SIRS	– systemic inflammatory response syndrome (syndrom systémové zánětlivé odpovědi)
SLE	– systémový lupus erythematoses

SSC/ISTH	– standardizační komise ISTH
sTM	– solubilní trombomodulin
TAFI	– trombinem aktivovatelný inhibitor fibrinolýzy
TAT	– komplexy trombin-antitrombin
TEG	– tromboelastograf
TGF	– transforming growth factor
TEN	– tromboembolická nemoc
TF	– tkáňový faktor
TFPI	– inhibitor cesty tkáňového faktoru
TMA	– trombotické mikroangiopatie
TN	– správně negativní
TNF- α	– tumor nekrotizující faktor
TP	– správně pozitivní
tPA	– tkáňový aktivátor plazminogenu
TT	– trombinový čas
TTP	– trombotická trombocytopenická purpura
UFH	– nefrakcionovaný heparin
uPA	– urokinázový aktivátor plazminogenu
uPAR	– receptor uPA
VEGF	– cévní endotelový růstový faktor
VHH	– viry hemoragické horečky
VOD	– venoocclusive disease
vWF	– von Willebrandův faktor
vWF:Ag	– antigen von Willebrandova faktoru
vWF:CBA	– vazebná aktivita vWF na kolagen
vWF:RCo	– aktivita ristocetinového kofaktoru
vWS	– von Willebrandův syndrom
α_1 -AT	– α_1 -antitrypsin
α_2 -AP	– α_2 -antiplazmin
α_2 -MG	– α_2 -makroglobulin
β -TG	– β -tromboglobulin
6-keto PGF1 α	– 6-keto prostaglandin F1 α

1 ÚVOD

Diseminovaná intravaskulární koagulace (disseminated intravascular coagulation – DIC) je jeden z nejrozšířenějších syndromů. Asi žádný jiný medicínský problém neprostupuje medicínou tak široce jako tento, a proto se dá předpokládat, že jeho rozbor bude přitahovat širokou pozornost.

První zmínky o syndromu, který nakonec získal výše uvedené označení, mají experimentální podtext. Pocházejí z 90. let a navazují na poznatky Nauy-
na z r. 1873, Mellanbyho z r. 1909 a Krevanse z r. 1957. V historii vývoje
soustřeďování znalostí o tomto závažném medicínském problému je mnoho
milníků, jejichž přehled poskytuje tabulka 1.1.

Vedle svého do relativně hluboké historie zasahujícího vývoje má syndrom
DIC ještě další pozoruhodné stránky. Existuje několik oblastí, které jsou z hle-
diska DIC zvláštního zřetele hodné, kde se liší přístupy diagnostické i terapeu-
tické. Patří sem těhotenství a šestinedělí, malignity včetně leukemií, sepse,
polytraumata a popáleniny. V každé z těchto oblastí existují určité zvláštnosti,
jimž je třeba věnovat samostatnou pozornost.

Ohled je třeba brát i na kombinaci různých změn v systémech krevního
srážení a mimo ně, např. ve spojitosti se systémem komplementu nebo systé-
mem kininogen-kininovým apod. (schéma 1.1).

Velmi významnou okolností je fakt, že DIC je průvodním jevem velmi
závažných stavů a až v 82,9 % je součástí systémové zánětlivé odpovědi (sys-
temic inflammatory response syndrome – SIRS). Jako v jednom z reaktivních
systémů hrají také změny v systémech krevního srážení značnou roli v rozvo-
ji syndromu multiorgánové dysfunkce – MODS, a jednom ze syndromů odrá-
žejících orgánové selhání na podkladě intravaskulární koagulace – ARDS.

S ohledem na mnohdy nepřehlednou posloupnost příčin a následků a chaos
změn, k nimž dochází, označují někteří autoři tento stav zdánlivě s nadsázkou,
aniž by to však fakticky bylo přehráno, jako „disseminated intellectual confu-
sion“ nebo ještě hůře podle Sighatchiana jako „death is coming“. Vše v sobě
skrývá kus pravdy.

Tab. 1.1 Historický přehled vývoje významnějších poznatků v souvislosti s DIC

<i>Autor</i>	<i>Rok</i>	<i>Pozorování či popsání nálezu</i>
Dupuy	1834	nitrožilní aplikace mozkové tkáně experimentálním zvířatům
Nauyn	1873	významné srážení krve po aplikaci hemolyzovaných erytrocytů zvířatům
Landois	1875	i.v. aplikace lidské krve psům s následným nálezem hyalinních trombů v mezenterálním povodí
Foa	1884	významné srážení krve po aplikaci čerstvých orgánových extraktů
Mellanby	1909	navození hypofibrinogenemie hadím jedem
Seegers	1950	první popis DIC s názvem: „Faktory v kontrole krvácení“
Soulier	1952	popis a užití názvu „defibrinace“
Schneider	1952	intravaskulární defibrinace
Ratnoff	1955	poruchy koagulace u žen s aborty a embolizacemi plodové vody
Krevans	1957	koagulopatie spojená s krvácením u potransfuzní reakce
Penick	1958	destičky a FVIII jsou citlivějším indikátorem než klesající fibrinogen
Hardaway, McKay	1959	diseminovaná intravaskulární koagulace
Little, Verstraete	1959	první užití heparinu
Lasch	1961	definoval syndrom poklesu fibrinogenu jako konzumpci v důsledku řady příčin
McKay	1965	korelace kliniky a patologie DIC
Merskey	1966	užití průkazu fibrinogen-fibrinových štěpných produktů
Selye	1966	užití termínu „trombohemoragický syndrom“
Owen	1969	intravaskulární koagulace s fibrinolýzou
Marder	1987	konzumpční trombohemoragické poruchy