

Diferenciální diagnostika trombocytopenie u kriticky nemocných pacientů

J. Gumulec¹, R. Kula², O. Šimetka³, L. Pleva⁴, J. Ullrychová⁵

¹ Ústav klinické hematologie FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

² Anesteziologicko-resuscitační klinika FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Jan Jahoda

³ Porodnicko-gynekologická klinika FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Ondřej Šimetka

⁴ Traumatologické centrum FN Ostrava, přednosta prim. doc. MUDr. Leopold Pleva, CSc.

⁵ Oddělení laboratoří a transfúzní služby Nemocnice Děčín, o.z., přednosta prim. MUDr. Jana Ullrychová

Souhrn: U mnohých kriticky nemocných pacientů se rozvinou poruchy hemostázy počínaje izolovanou trombocytopenií a komplexními defekty typu diseminované intravaskulární koagulace konče. Nově vzniklá trombocytopenie a multiorgánové selhání předikuje špatný výsledek. Pokles destiček u kriticky nemocného člověka má mnoho různých příčin a každá z nich může vyžadovat specifický typ léčebné a podpůrné péče. V posledních letech se mění pohled na patogenezi a klinický přístup k řešení mnohých poruch hemostázy kriticky nemocných pacientů. Nové poznatky pomáhají určit optimální diagnostickou a diferenciálně diagnostickou strategii.

Klíčová slova: trombocytopenie – šok – seps – diseminovaná intravaskulární koagulace – polékové trombocytopenie – imunitní trombocytopenie – jednotka intenzivní péče

Differential diagnosis of thrombocytopaenia in critically ill patients

Summary: Many critically ill patients develop hemostatic abnormalities, ranging from isolated thrombocytopenia to complex defects, such as disseminated intravascular coagulation. New onset thrombocytopenia and multiple organ failure predicts poor outcome in critical illness. There are many causes for platelet count decline in critically ill patients and each of these may require specific therapeutic and supportive management. In recent years, new insights into the pathogenesis and clinical management of many hemostatic defects in critically ill patients have been accumulated and this knowledge is helpful in determining the optimal diagnostic and differential diagnostic strategy.

Key words: thrombocytopenia – shock – sepsis – disseminated intravascular coagulation – drug-induced thrombocytopenia – immune thrombocytopenia – intensive care unit

Úvod

Trombocytopenie nebo pokles počtu krevních destiček během hospitalizace kriticky nemocných pacientů představuje:

1. riziko delšího pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP),
2. prolongovanou závislost na umělé plicní ventilaci,
3. vyšší incidenci hemoragických komplikací,
4. větší závislost na transfuzích a
5. vyšší mortalitu během hospitalizace [1–7].

Incidence případů s poklesem počtu krevních destiček pod $150 \times 10^9/l$ se pohybuje mezi 41 a 46%, pod $100 \times 10^9/l$ mezi 20 a 25% a pod $50 \times 10^9/l$ ve 2–17% [1–3,6,8,9]. U chirurgických a traumatologických pacientů je etiologie a dynamika poklesu počtu krev-

ních destiček jiná a častěji klesne počet trombocytů pod hodnotu $100 \times 10^9/l$ (až ve 35–41% případů) [1,8].

Počet destiček typicky klesá během prvních 3–4 dnů hospitalizace na JIP [4,7], přičemž změny počtu destiček v čase mají větší význam pro další prognózu pacienta než tíže trombocytopenie [2,7,10]. **Horší prognózu** mají pacienti:

1. u kterých se nadir počtu destiček objevil 4. den a později,
2. u kterých se pokles počtu destiček začal upravovat nejdříve 6. den hospitalizace a
3. u kterých byl pokles více než 30–50% vstupní hodnoty (často bez trombocytopenie) [2,3,7,11].

Hloubka trombocytopenie pocho-pitelně ovlivňuje riziko hemoragických komplikací. U kriticky nemoc-

ných pacientů s počtem destiček pod $100 \times 10^9/l$ je riziko krvácení 10krát vyšší než u pacientů s počtem destiček mezi 100 a $150 \times 10^9/l$ [2]. Při dalším poklesu riziko krvácení narůstá, zvláště významně u pacientů s počtem destiček pod $50 \times 10^9/l$ [2,3,9,12]. Počet destiček pod $10 \times 10^9/l$ je vzhledem k riziku spontánního krvácení důvodem pro profylaktickou transfuzi koncentráту destiček [13–19]. Přítomnost přídatných rizikových faktorů, jako je seps (zvláště u pacientů s těžkou sepsí léčených aktivovaným proteinem C a počtem destiček pod $30 \times 10^9/l$), trauma (pacient s poklesem počtu destiček pod $50 \times 10^9/l$), jiné poruchy hemostázy (např. diseminovaná intravaskulární koagulace), hyperleukocytóza (zvláště v době indukční terapie akutní promyelocytární leukemie nutno udržovat počet des-

Tab. 1. Nejčastější trombocytopenie na JIP podle mechanismu vzniku [38,41].

Typ	Patofyziologie	Onemocnění	Hloubka trombocytopenie	Jiné cytopenie	Léčba
falešná trombocytopenie	pseudotrombocytopenie navozená shlukem destiček v odběrové zkumavce	laboratorní chyba	variabilní	nepravděpodobná	nový odběr vzorku do odběrové zkumavky s heparinem nebo citrátem; opakované přístrojové nebo manuální vyšetření
zvýšená destrukce destiček	neimunitní	diseminovaná intravaskulární koagulace	variabilní, ale obvykle těžká	anémie	léčba základního onemocnění; antikoagulace
		trombotická trombocytopenická purpura HELLP syndrom*			výměnná plazmaferéza porod plodu
	imunitní (poléková)	léky (tab. 6)	variabilní	nepravděpodobná	vysazení rizikového léku
		heparinem indukovaná trombocytopenie, typ 2	mírná nebo středně těžká	ne	ukončení léčby heparinem; přímé inhibitory trombinu
	imunitní (bez vztahu k farmakoterapii)	imunitní trombocytopenie	mírná až středně těžká	nepravděpodobná	steroidy; i.v. imunoglobuliny; splenektomie
diluční trombocytopenie	počet destiček je naředěn podáním masivním množstvím transfuzních přípravků bez obsahu destiček a i.v. tekutin	trauma po masivních transfuzích	variabilní, může být těžká	s anémií nebo bez ní; leukopenie	transfuze destiček; podpůrná péče
distribuční trombocytopenie	destičky jsou sekvistrovány ve slezině a ne v cirkulaci	splenomegalie; portální hypertenze	mírná až střední	nepravděpodobná	podpůrná péče; splenektomie
snížená produkce destiček	útlum kostní dřeně	nutriční karence; léky (tab. 6); toxiny; virové infekce; metastázy	variabilní, ale může být těžká	s anémií nebo bez ní; s leukopenií nebo bez ní	úprava karence; vysazení rizikového léku; podpůrná péče; chemoterapie; radiační terapie

*HELLP syndrom – Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets syndrome

tiček v rozmezí $30\text{--}50 \times 10^9/\text{l}$), rychlý pokles počtu destiček, invazivní zákrok, zavedená antitrombotická léčba apod. může být důvodem k profylaktické transfuzi trombocytů i při vyšším počtu destiček [12,15–18,20,21].

Z uvedeného vyplývá, že interpretace poklesu počtu krevních destiček nemá být omezoována jen s ohledem na riziko krvácivých komplikací a že pro odhad prognózy pacienta je třeba posuzovat dynamiku změn počtu destiček, i když není v trombocytopenických hodnotách [7].

Pokles destiček u kriticky nemocného člověka má mnoho různých příčin, které se velmi často kombinují. V tab. 1 jsou seřazeny podle etiopatogeneze. Každá z nich může vyžadovat specifický typ léčebné a podpůrné péče. Nejvýznamnější příčiny trombocytopenie u kriticky nemocných a četnost jejich výskytu jsou uvedeny v tab. 2. Přehledný článek shrnuje základní pravidla diagnostiky a diferenciální diagnostiky nejčastějších nebo z prognostického hlediska nejvýznamnějších typů trombocytopenie pacientů hospitalizovaných na JIP.

Časná koagulopatie po traumatu

Koagulopatie u traumatu je multifaktoriální a klíčovými iniciátory jsou:

1. poškození tkání,
2. šok,
3. hemodiluce,
4. hypotermie,
5. acidóza a
6. systémová zánětlivá reakce (22).

Šok je primární hnací kolo časných potraumatických poruch hemostázy. Tíže tkáňové hypoperfuze přímo úměrně prohlubuje vzniklou koagulo-

Tab. 2. Nejvýznamnější příčiny trombocytopenie u kriticky nemocných.

Rizikový faktor trombocytopenie	Incidence trombocytopenie u kriticky nemocných
šok	60% [1]
seps	40–52% [1,34]
diseminovaná intravaskulární koagulace	25–40% [1]
pseudotrombocytopenie	17% [107]
poléková trombocytopenie	10% [1,67]
diluční trombocytopenie	8% [28,38,40,108]
imunitní trombocytopenie	3% [40,83]
trombotické mikroangiopatie	1% [40,87]
heparinem indukovaná trombocytopenie	0,6–1% [109–111]

patii [23,24]. Přes pravidelně vznikající prodloužení protrombinového testu (PT) a aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) časně po traumatu, ještě před hemodilucí, nedochází k významnému poklesu počtu destiček [23,25,26]. Trombocytopenie se po traumatu objevuje teprve vlivem hemodiluce a konzumpce [27–29]. Hemodiluce je navozena přesunem tekutiny z buněk a intersticia do plazmy a dále potencovaná objemovou resuscitací krystaloidy, koloidy a transfuzí erytrocytárních přípravků, resp. plazmy bez současného/dostatečného převodu destiček [27,28,30]. Není-li tomu komplexní péčí zabráněno, poruchu hemostázy u pacienta s potraumatickou koagulopatií a trombocytopenií dále prohlubuje těžká hypotermie a acidóza [31,32] a později systémová zánětlivá odpověď organismu na trauma [22].

Podle Hesse et al je koagulopatie vznikající velmi časně po těžkém traumatu výsledkem vystupňované aktivity iniciační fáze plazmatické koagulace. Trauma způsobí mnohočetné poškození endotelu s časnou aktivací faktorů X, II, V a VIII. Hypoperfuze tkání navozená hemoragickým šokem brání odstraňování nahromaděného trombinu (F IIa) a vede ke zvýšení jeho vazby na trombomodulin. Takto vzniklý komplex trombin-trombomodulin aktivuje protein C, který působí antikoagulačně (inaktivuje faktory Va a VIIIa) a profibrinolyticky (tlumí inhibitor aktivátoru plazminogenu-1). Laboratorně se tato koagulopatie projevuje zřetelným a velmi časně vzniklým prodloužením PT a APTT s nepatrnými změnami

počtu destiček a koncentrace fibrinogenu. V této fázi reakce organismu na trauma nejde o diseminovanou intravaskulární koagulaci (DIC) [22,23]. DIC se v akutní podobě po traumatu objevuje, když mozková tkáň, tuk, plodová voda nebo jiný silný tromboplastin vstoupí do cirkulace. V subakutní podobě se rozvíjí jako následek poškození endotelu s aktivací koagulace, se vznikem trombotického poškození mikrocirkulace a s akcelerací konzumpce [29]. Tyto skutečnosti je třeba respektovat při volbě optimální léčebné strategie.

Seps

U seps dochází pravidelně k aktivaci koagulačních faktorů a destiček. Zatímco v iniciační fázi seps bylo popsáno izolované snížení aktivity F XII, u těžké seps a především u septického šoku klesá aktivita většiny koagulačních faktorů (manifestovaná prodloužením PT a APTT) a rozvíjí se i trombocytopenie [1,34]. Příčinou poklesu počtu destiček u seps je:

1. zvýšená konzumpce při rozvinuté diseminované intravaskulární koagulaci,
2. hemodiluce jako následek tekutinové resuscitace v případě septického šoku,
3. snížená produkce v kostní dřeni s častým podílem hemofagocytózy,
4. destrukce destiček protilátkovým mechanismem,
5. poléková trombocytopenie, případně
6. vystupňovaná sekvestrace destiček ve slezině (u pacientů s portální hypertenzí nebo splenomegalií), resp.

7. pseudotrombocytopenie (viz níže) [1,35–41].

Diagnostická kritéria syndromu systémové zánětlivé odpovědi, seps, těžké seps, septického šoku a syndromu multiorgánové dysfunkce [42]

Syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS)

SIRS je soubor příznaků univerzální reakce organismu na inzulty infekčního i neinfekčního charakteru. Za SIRS je považován stav, který se projevuje nejméně 2 následujícími příznaky:

1. teplotou nad 38 °C nebo pod 36 °C,
2. srdeční frekvencí nad 90/min,
3. dechovou frekvencí nad 20/min nebo PaCO₂ nad 32 mm Hg a
4. počtem leukocytů nad 12 × 10⁹/l nebo pod 4 × 10⁹/l nebo více než 10% nezralých neutrofilů.

Seps

Seps je systémová zánětlivá odpověď v důsledku potvrzeného infekčního procesu, tzn. nejméně 2 kritéria SIRS + přítomnost infekce (známky infekce jsou přítomnost mikroorganismu v normálně sterilní tkáni).

Těžká seps

Těžká seps je seps spojená s orgánovou dysfunkcí, hypoperfuzí tkání nebo hypotenzí.

Septický šok

Septický šok je případ těžké seps s hypotenzí, která nereaguje na adekvátní tekutinovou resuscitaci a u níž jsou přítomny známky hypoperfuze (oligurie, laktátová acidóza, alterace mentálního stavu). Při léčbě vazopresory nemusí být aktuálně hypotenze, ale při přítomnosti známek hypoperfuze je i takový stav považován za septický šok.

Syndrom multiorgánové dysfunkce (MODS)

MODS je stav s poruchou funkce orgánu u kriticky nemocného pacienta, kdy porucha funkce je takového roz-

Tab. 3. Onemocnění a stavy spouštějící DIC [33,43].

- **sepsa a těžká infekce** (bez ohledu na mikroorganismus)
- **trauma** (zvláště polytrauma, neurotrauma, tuková embolizace)
- **malignity** (myeloproliferace/lymfoproliferace, solidní nádory)
- **destruktivní poškození orgánů** (např. pankreatitida)
- **porodnictví** (embolizace plodové vody, abrupce placenty, preeklampsie)
- **těžké otravy nebo imunologické reakce** (potransfuzní reakce, rejekce transplantátu, uštknutí hady)
- **cévní anomálie** (syndrom Kasabach-Merrittové, velké cévní aneuryzma)
- **těžké jaterní selhání**

Tab. 4. Skórovací systémy pro diagnostiku rozvinuté DIC [52,55].

	Skórovací systém pro rozvinutou DIC dle JMW		Skórovací systém pro rozvinutou DIC dle ISTH	
počet destiček ($\times 10^9/l$)	≤ 50	3	≤ 50	2
	50–80	2	50–100	1
	80–120	1	≥ 100	0
	≥ 120	0		
PT-INR			Prodoužení PT	
protrombinový čas (PT)	$\geq 1,67$	2	≥ 6 s	2
	1,25–1,67	1	3–6 s	1
	$\leq 1,25$	0	≤ 3 s	0
fibrinogen (g/l)	$\leq 1,0$	2	$\leq 1,0$	1
	1,0–1,5	1	$\geq 1,0$	0
	$\geq 1,5$	0		
FDP (mg/l)			D-dimery	
známky přítomnosti fibrinu	≥ 40	3	silně zvýšené	3
	20–40	2	středně zvýšené	2
	10–20	1	v referenčních mezích	0
	≤ 10	0		
příznaky a onemocnění s rizikem rozvoje DIC	krvácivé projevy nezávislé na základním onemocnění a/nebo orgánová dysfunkce	1	onemocnění s potenciálem rozvoje DIC	nutné pro diagnostiku DIC
průkaz DIC	7 bodů a více		5 bodů a více ≥ 5 bodů – opakovat testy denně < 5 bodů – pravděpodobně nerozvinutá DIC, opakovat další 1–2 dny	

sahu, že homeostáza nemůže být zajištěna bez zevní intervence.

Diseminovaná intravaskulární koagulace

DIC je klinicko-patologický syndrom komplikující řadu onemocnění (tab. 3) [33,43]. Jde o systémovou intravaskulární aktivaci koagulace, která může vést ke vzniku fibrinových sraženin v mikrocirkulaci různých orgánů. Po-

ruchy mikrocirkulace způsobí ischemii postižených tkání vedoucí k multiorgánovému selhání a konzumpce destiček a koagulačních faktorů v mnohočetných mikrotrombech k hypokoagulaci manifestované krvácením.

Klinický obraz

DIC se chová jako trombohemoragický syndrom s dynamicky se měnícím obrazem. Klasická, akutní DIC vzniklá

např. v porodnictví má prudký průběh a projevuje se primárně krvácením (64–75%), chronická DIC provázející často chronická nádorová onemocnění má převážně trombotické komplikace (7–23%) [44,45].

Laboratorní obraz

Pro laboratorní diagnostiku DIC je vzhledem k dynamické a heterogenní povaze tohoto syndromu nezbytné u onemocnění a stavů s potenciálem rozvoje DIC indikovat opakované vyšetřování celého souboru testů (krevní obraz, PT, APTT, fibrinogen, D-dimery) [43]. Současné monitorování aktivity antitrombinu a proteinu C má prognostický význam [46–49]. Nejčastější odchylkou je pokles počtu destiček [44,45, 50–52].

Počet destiček

Trombocytopenie a/nebo jasný trend k poklesu počtu destiček je senzitivní, ale nespecifický projev DIC [52]. Trombinem indukovaná agregace destiček je hlavní příčinou jejich spotřeby v mnohočetných mikrotrombech, a proto lze podle hloubky poklesu počtu destiček usuzovat na intenzitu generace trombinu, tj. na dynamiku DIC [4,53,54]. V praxi to znamená, že pokračující pokles počtu destiček, byť v referenčním rozmezí, může být indikátorem aktivní generace trombinu – aktivní DIC, resp. že stabilizace počtu destiček upozorňuje na zastavení novotvorby trombinu – zastavení spotřeby destiček [43].

Skórovací systémy

Pro diagnostiku rozvinuté DIC se doporučuje používat skórovací systémy mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (ISTH) [43,55,56] nebo japonského ministerstva pro zdravotnictví a prosperitu (JMW) [52] (tab. 4). Skórovací systémy nejsou dostatečně senzitivní pro doposud nerozvinutou DIC, přitom právě časná identifikace nerozvinuté DIC může zlepšit výsledky péče o kriticky nemocné. ISTH proto navrhuje v těchto případech používat skórovací systém

pro nerozvinutou DIC s vědomím skutečnosti, že validace tohoto přístupu není zatím ukončena (tab. 5) [49,55]. Skórovací systém Japonské společnosti pro akutní medicínu (JAAM) se zdá být citlivější než systém ISTH [57–61].

Pseudotrombocytopenie

Pseudotrombocytopenie je falešně nízký počet krevních destiček stanovený *in vitro*, který neodpovídá skutečnému počtu destiček cirkulujících v krvi. Příčinou je shlukování destiček v odběrové zkumavce kvůli:

1. protilátkám závislým na ethylenediaminetetraoctové kyselině (EDTA, častěji u pacientů s těžkou sepsí, autoimunitním nebo jatrním onemocněním) [35] nebo,
2. nedostatečné antikoagulaci [41].

Hematologické analyzátory nemusí takto vzniklé shluky destiček rozpoznat, u některých vzorků zařazují jednotlivé shluky mezi červené krvinky nebo leukocyty a vydávají výsledek s falešně nízkým počtem trombocytů. Moderní analyzátory na přítomnost shluků destiček upozorňují [35,62,63]. V klinické praxi lze na pseudotrombocytopenii usuzovat v situacích, kdy klinický obraz neodpovídá výsledku vyšetření počtu destiček. Snadno lze shluky destiček prokázat prohlédnutím nátěru periferní krve v mikroskopu. Přesný počet destiček lze zpravidla určit vyšetřením nového vzorku krve odebraným do zkumavky s alternativním protisrážlivým roztokem – heparinem nebo citrátem (díky většímu objemu citrátu než EDTA dojde k naředění počtu destiček, a proto je nutné naměřený počet destiček vynásobit indexem 1,1) [64].

Poléková trombocytopenie

Přestože jsou léky častou příčinou akutní, imunitně podmíněné trombocytopenie dospělých pacientů, poléková etiologie nebývá v době diagnózy často správně rozpoznána. Na JIP bývá poléková trombocytopenie přehlédnuta, protože se zpravidla vyvíjí až

Tab. 5. Skórovací systém pro diagnostiku nerozvinuté DIC [49,55].

Skórovací systém pro nerozvinutou DIC dle ISTH					
počet destiček ($\times 10^9/l$)	≤ 100	1	+	vzestup	-1
	≥ 100	0		stabilní stav	0
prodloužení protrombino- vého času (PT)	≥ 3 s	1	+	pokles	-1
	≤ 3 s	0		stabilní stav	0
				vzestup	1
D-dimery	zvýšené	1	+	pokles	-1
	nezvýšené	0		stabilní stav	0
				vzestup	1
onemocnění s rizikem rozvoje DIC	ano	2			
	ne	0			
antitrombin (%)	≤ 70	1			
	≥ 70	-1			
průkaz DIC		5 a více bodů			

1–2 týdny po zahájení farmakoterapie, protože nemá specifické klinické projevy a protože u kriticky nemocných je mnoho dalších důvodů pro rozvoj trombocytopenie [65–67]. Správná diagnóza je při tom velmi užitečná, protože problém může být vyřešen jednoduchým ukončením podávání léku a recidivě může být zabráněno vyvarováním se opakovaného podávání léčiva [41,67].

Většina případů polékové trombocytopenie je zapříčiněna na léku závislými protilátkami, které těsně korespondují se strukturou léku a za jeho přítomnosti se pevně svou F(ab) doménou vážou na glykoproteiny destičkové membrány [65,66]. Typicky se poléková trombocytopenie objevuje 1–2 týdny po zahájení léčby novým lékem nebo náhle po jednotlivé dávce léku, který byl v minulosti podáván intermitentně. Těžká trombocytopenie se může objevit bezprostředně po prvním podání antitrombotik blokuji- cích vazbu fibrinogenu na destičkový glykoproteinový komplex IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), jako jsou abciximab, tirofiban a eptifibatid. Počet destiček se začne upravovat obvykle 1–2 dny po přerušení léčby a typicky se znor- malizuje během týdne [67]. Seznam léků s rizikem rozvoje trombocytopenie

obvykle používaných na JIP je uveden v tab. 6 [41] a neustále aktualizovaná databáze léků s potenciálem rozvoje polékové trombocytopenie je k dispozici na www.ouhsc.edu/platelets [67].

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT)

HIT je klinicko-patologický syndrom, který se obvykle projevuje:

1. jinak nevysvětleným poklesem počtu destiček o více než 50 % (vzhledem k hodnotě před podáním heparinu, přitom nadir počtu destiček nemusí být pod hodnotou $150 \times 10^9/l$) během 2. týdne léčby heparinem,
2. převážně žilní, ale i tepennou trombózou,
3. kožní lézí v místě s.c. aplikace heparinů nebo
4. akutní anafylaktoidní reakcí (horečka, svědění, tachykardie, hypertenze, dušnost, srdeční zástava apod.) po i.v. bolusu heparinu [68,69].

Jde o protilátkami navozený nežádoucí účinek heparinu. Nejvýznamnějším antigenem je na destičkách lokalizovaný komplex destičkového faktoru 4 (PF4) s heparinem. Výsledkem je nekontrolovaná aktivace a agregace destiček s intravaskulárním uvolňováním

Tab. 6. Necytostatická léčiva s rizikem rozvoje trombocytopenie používaná rutinně na JIP [41].

	Léky	Mechanismus vzniku
antimikrobiální léčiva	peniciliny	hapten-dependentní protilátky
	vankomycin	na léku závislé protilátky
	linezolid	myelosuprese
	daptomycin	neznámý
	meropenem	interference s metabolismem folátu (inhibice dihydrofolát reduktázy a/nebo na léku závislé protilátky)
	trimethoprim/sulfamethoxazol	interference s metabolismem folátu (inhibice dihydrofolát reduktázy a/nebo na léku závislé protilátky)
	nitrofurantoin	neznámý
	ganciklovir	neznámý
	valganciklovir	neznámý
hepariny	flukonazol	neznámý
	rifampicin	neznámý
	nefrakcionovaný heparin	tvorba imunních komplexů s destičkovým faktorem 4
	enoxaparin	tvorba imunních komplexů s destičkovým faktorem 4
salicyláty a nesteroidní antiflogistika	aspirin	na léku závislé protilátky
	diclofenac	na léku závislé protilátky
	ibuprofen	na léku závislé protilátky
inhibitory glykoproteiny IIb/IIIa a tienopyridiny	abciximab	preexistující protilátky proti myší části molekuly
	tirofiban	reakce s glykoproteinem IIb/IIIa indukující neoepitop
	eptifibatid	reakce s glykoproteinem IIb/IIIa indukující neoepitop
	ticlopidin	trombotické mikroangiopatie
	clopidogrel	trombotické mikroangiopatie
antiarytmika	prokainamid	indukce tvorby autoprotilátek
	amiodaron	na léku závislé protilátky/granulomy kostní dřeně
antiepileptika	valproát	na léku závislé protilátky
	carbamazepin	na léku závislé protilátky
	phenytoin	na léku závislé protilátky
ostatní	dioxin	neznámý
	furosemid	na léku závislé protilátky
	thiazidová diuretika	na léku závislé protilátky
	haloperidol	neznámý
	morfin	na léku závislé protilátky

prokoagulačních mikropartikulí, které akcelerují generaci trombinu. Trombocytopenie tedy není navozena imunitně podmíněnou fagocytózou re-

tikuloendotelem, ale intravaskulární konzumpcí. Hloubka trombocytopenie koreluje s rizikem trombotických komplikací [70].

Laboratorní testování spočívá:

1. v detekci protilátek vázících komplex PF4/heparin a
2. v průkazu na heparinu závislé aktivace destiček sérem pacienta.

Klasické aktivační testy jsou serotonin release assay (SRA) a heparinem indukovaná aktivace destiček (HIPA) používající proprané trombocyty. Citlivost těchto testů je stejně jako citlivost polyspecifických imunologických testů (IgG/A/M) a IgG specifických enzymo-imunoesejí (EIA) vysoká až 99%, a proto mohou být tyto testy používány k vyloučení HIT (vysoká negativní prediktivní hodnota). Poměr senzitivity/specifity je nejvyšší u funkčních testů (specifita funkčních testů používajících proprané destičky je 95–99%, polyspecifických IgG/A/M jen 50–75% a IgG EIA 55–90%) [71].

Pro diagnózu je nutné stanovení pravděpodobnosti HIT podle klinických projevů (4T skóre) [72] a průkaz protilátek aktivujících destičky (funkční HIT testy) nebo silnou pozitivitu imunologických testů [73].

Diagnostický algoritmus:

1. Stanovení pravděpodobnosti HIT s pomocí 4T skóre (tab. 7). Pacient s nízkou pravděpodobností (skóre ≤ 3) nevyžaduje další testování a léčba heparinem může pokračovat.
2. Je-li EIA negativní, HIT je velmi nepravděpodobná a léčba heparinem může pokračovat. Pozitivní výsledek screeningu EIA upozorňuje na přítomnost anti-PF4/heparin protilátek. Je-li IgG EIA slabě pozitivní (OD < 1,0), protilátky pravděpodobně nemohou aktivovat destičky. Není-li reaktivita protilátek in vitro inhibována heparinem, HIT je velmi nepravděpodobná a léčba heparinem může pokračovat.
3. IgG EIA s OD > 1,0 upozorňuje na zvýšené riziko aktivace destiček protilátkami. V případě positivity funkčních testů s použitím séra pacienta s takovým výsledkem IgG EIA je pravděpodobnost HIT velmi vysoká. Ne-

Tab. 7. Stanovení pravděpodobnosti HIT – 4T skóre [72].

4T	2 body	1 bod	0 bodů
trombocytopenie	pokles počtu destiček o > 50 % a/nebo nadir destiček ≥ 20	pokles destiček 30–50 % nebo nadir destiček 10–19	pokles destiček < 30 % nebo nadir destiček < 10
dobu poklesu počtu destiček	zřejmá manifestace mezi 5. a 10. dnem nebo pokles destiček ≤ 1 den (při aplikaci heparinu během předchozích 30 dní) [†]	pokles počtu destiček 5.–10. den, ale ne zřejmý (např. chybí stanovení destiček); rozvoj po 10. dni [‡] ; nebo pokles ≤ 1 den (při aplikaci heparinu před 30–100 dny)	pokles počtu destiček během < 4 dní bez anamnézy předchozí aplikace heparinu
trombóza nebo jiná komplikace	nová potvrzená trombóza; kožní nekróza [§] ; akutní systémová reakce po i.v. aplikaci bolusu nefrakcionovaného heparinu	progresivní nebo opakovaná trombóza [#] ; nenekrozující (erytematózní) kožní léze [§] ; suspektní trombóza (neověřená)**	není
jiná příčina trombocytopenie	není přítomna	je možná ^{††}	je zřejmá ^{††}

[†] Greifswald, Německo (GW): rozvoj ve dnech 5.–14. (spíše než 5.–10.); pokles destiček během 1. dne (při podání heparinu v posledních 100 dnech). [‡] GW: vznik po 14 dnech. [§] Kožní nekróza v místě aplikace heparinu. [#] Progrese představuje objektivně dokumentovaný nárůst velikosti trombu (obvykle prodloužení hluboké trombózy podle ultrazvuku); rekurence představuje nově vzniklý tromboembolus v původně postižené oblasti (obvykle nový defekt perfuze u pacienta s předchozí plicní embolizací). **dle GW suspektní, neověřená trombóza není v diagnostických kritériích obsažena. ^{††} Označení existence jiné příčiny trombocytopenie jako možné nebo jisté je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

gativní funkční test pravděpodobnost HIT snižuje a léčba heparinem může pokračovat.

4. Přehodnocení klinického stavu má podpořit konečnou confirmaci HIT nebo vyloučení diagnózy [70].

Profylaxe nebo léčba nízkomolekulárními hepariny může, s poněkud menší frekvencí, také vést k rozvoji HIT [74] a nově byla popsána trombocytopenie s trombózou i po léčbě fondaparinuxem [75] a eptifibatidem [76].

Imunitní trombocytopenie

Dalším mechanismem, který pravděpodobně může u kriticky nemocných, zvláště septických pacientů, vést k trombocytopenii, je vliv destičkových protilátek (PAIgG) [1,77–79]. Problémem PAIgG je ale nedostatečná specifita, protože zvýšený titr těchto protilátek byl prokázán jak u imunitních, tak u neimunitních trombocytopenií [80,81]. Pro zvýšení specifity testování destičkových autoprotilátek při diagnostice imunitní trombocytopenie je vhodné doplnit/nahradit screeningové vyšetření destičkových protilátek PAIgG provedením specifických testů na autoprotilátky zaměřené proti epitopům lokalizo-

vaným na destičkových glykoproteinech IIb/IIIa, Ib/IX, případně Ia/IIa [82]. Průkaz specifických destičkových protilátek je u pacientů se sekundární imunitní trombocytopenií častý (až 83 %, signifikantně častější než u idiopatické imunitní trombocytopenie, kde se objevuje jen ve 48 %) [82] a stanovení specifických protilátek u kriticky nemocných s nevyjasněnou trombocytopenií může přispět ke zpřesnění péče [83].

Trombotické mikroangiopatie

Trombotické mikroangiopatie (TMA) je skupina onemocnění definovaných poškozením endotelu s intravaskulární agregací destiček a poruchou mikrocirkulace s častým rozvojem multiorgánového selhání [84–86]. Patří sem trombotická trombocytopenická purpura (TTP), hemolyticko-uremický syndrom (HUS), preeklampsie a HELLP syndrom (Haemolysis Elevated Liver enzymes, Low Platelets) [87]. Obraz trombotické mikroangiopatie mívá i katastrofický antifosfolipidový syndrom.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

TTP je vzácný syndrom, který je ale třeba velmi rychle rozpoznat a léčit,

protože odklad adekvátní terapie (výměnných plazmaferéz) představuje pro pacienty významné zhoršení prognózy [88]. Pro diagnózu TTP stačí náhlý vznik těžké trombocytopenie a mikroangiopatické hemolytické anémie (hemolytická anémie se zvýšením počtu schistocytů nad 4 % a negativním přímým antiglobulinovým testem). V typických případech se objevují fluktuující neurologické projevy (od bolestí hlavy přes křeče, přechodné poruchy vědomí až po koma), poruchy funkce ledvin a horečka. Klasifikace TTP je v tab. 8 [87,89]. Příčinou je porucha štěpení velkých multimerů von Willebrandova faktoru vedoucí k hyperagregaci destiček s tvorbou mikrotrombů poškozujících mikrocirkulaci predominantně mozku a ledvin. V rámci laboratorní diagnostiky lze vystačit s provedením:

1. krevního obrazu (trombocytopenie, anémie, zvýšené retikulocyty a schistocyty),
2. základní koagulační testy, antitrombin a D-dimery (diferenciální diagnostika konzumpční koagulopatie),
3. základní biochemie (ionty, urea, kreatinin, „jaterní“ testy, laktátdehydrogenáza, celkový a konjugovaný bi-

Tab. 8. Klasifikace trombotické trombocytopenické purpury [87].

Vrozená	deficit ADAMTS13 – metalloproteinázy štěpící velké multimery von Willebrandova faktoru	
Získaná		
akutní, idiopatická TTP	neidentifikovaný vyvolávací faktor, nerelabuje	
	léky	hormonální antikoncepce, ticlopidin, cyklosporin A, mitomycin C
	transplantace kostní dřeně	
sekundární TTP	systémový lupus erytematodes	
	malignity	
	gravidita	
	infekce	HIV, <i>Escherichia coli</i> 0157:H7
intermitentní TTP	rekurentní epizody v nepředvídatelných intervalech	

Tab. 9. Klasifikace hemolyticko-uremického syndromu [87].

epidemická forma (D+)	většinou s prodromy typu hemoragických průjmů (90% verotoxin produkující organismy – VTEC, zvláště <i>Escherichia coli</i> 0157:H7)
sporadická forma (D-)	VTEC jen ve 2–7% (HIV, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Campylobacter upsaliensis</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , <i>Cytomegalovirus</i>)
	po transplantaci orgánů nebo kostní dřeně
	léky (pentostatin, cyklosporin A, mitomycin C, interferon-β, heroin, chinin)
sekundární příčiny HUS	systémový lupus erytematodes
	malignity
	gravidita
	vrozený nedostatek nebo funkční porucha faktoru H komplementového systému

Tab. 10. Diferenciální diagnostika trombotických mikroangiopatií [87].

Diagnóza	TTP	HUS	Pre-eklampsie/ eklampsie	HELLP	DIC
CNS projevy	+++	±-	±-	±	±
poškození ledvin	±	+++	+	+	±
horečka	±	±+	-	-	±
poškození jater	±-	±-	±-	+++	±
hypertenze	±+	±-	+++	±	-
hemolýza	+++	++	±	++	+
trombocytopenie	+++	++	±	++	+++
koagulopatie	-	-	±	±	+++

lirubin, haptoglobin, moč chemicky a mikroskopicky) a

4. přímý antiglobulinový testy (k vylovení imunitní hemolýzy).

Zásadní je, aby diagnóza byla provedena co nejdříve a aby byla léčba výměnnými plazmaferézami nastarto-

vána již během prvních 24 hod od vzniku potíží [87,88,90].

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)

HUS je definován mikroangiopatickou hemolytickou anémií, trombocytopenií a renálním selháním [91].

Kromě toho mohou onemocnění provázet enterokolitida (často onemocnění uvádí), neurologické komplikace, hepatopatie, pankreatopatie nebo kardiální projevy [87]. Klasifikace hemolyticko-uremického syndromu je uvedena v tab. 9 [87]. V případě epidemické formy dochází k poškození endotelu verotoxinem (tzv. Shiga toxinem) produkovaným zpravidla *Escherichia coli* 0157:H7, v případě sporadické formy je u takřka 50 % případů příčinou deficit komplementového faktoru H [87,90]. Schéma diferenciální diagnostiky TMA je v tab. 10 [87].

Preeklampsie

Preeklampsie je definovaná jako hypertenze, proteinurie, často provázená orgánovou dysfunkcí, vzniklá po 20. týdnu gravidity. Zpravidla se objevuje u nulipar nebo multipar s novým partnerem

[92]. Krevní tlak nad 160/110 mm Hg a/nebo proteinurie nad 5 g/den jsou projevy těžké preeklampsie [93]. Preeklampsie komplikuje 2–5 % všech těhotenství [94], je příčinou trombocytopenie u 16 % všech trombocytopenických gravidit [95], resp. trombocytopenie se vyskytuje u 50 % těhotných žen s preeklampií [96]. Etiologie není zcela vyjasněná, hlavním patofyziologickým jevem je insuficientní trofoblastická invaze mateřských spirálních arterií, což způsobuje poruchy prokrvení fetoplacentární jednotky. To vede k sekreci faktorů do mateřské cirkulace, které způsobují aktivaci endotelových buněk a alteraci vaskulární reaktivity. Generalizovaná aktivace endotelu vede k aktivaci destiček a později i koagulační kaskády v rámci rozvíjející se DIC. Velmi pravděpodobná je rovněž účast genetických dispozic a trombofilie [96].

HELLP syndrom

HELLP syndrom se objevuje asi u 10 % žen s těžkou preeklampií [87], obvykle ve 3. trimestru u multipar starších 25 let [96]. Diagnostická kritéria zahrnují:

1. mikroangiopatickou hemolytickou anémii (v některých případech může chybět, tzv. ELLP syndrom),
2. elevaci aktivity aspartátamino-transferázy (AST) nebo alaninaminotransferázy (ALT) nad 70 IU/l (1,17 μ kat/l) a
3. trombocytopenii pod $100 \times 10^9/l$ [97].

V některých případech může hypertenze a proteinurie chybět [98], ve 21 % případů se objevuje DIC [99] a bývá velmi často spojen s intrauterinní růstovou retardací. Mezi nejčastější klinické projevy kromě přetrvávající bolesti v epigastriu a pravém podžebří patří nauzea, nevolnost, malátnost, neklid a otoky. Od trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko-uremického syndromu může HELLP syndrom pomoci odlišit nepřítomnost významných neurologických projevů a těžkého selhání ledvin. Schéma di-

Tab. 11. Klinické projevy CAPS v době plné manifestace.

periferní trombózy	hluboká žilní trombóza, trombotický uzávěr stehenní tepny, uzávěr radiální tepny, jiných tepen
poškození mozku	infarkt, encefalopatie, křeče, mikrotrombózy, trombózy mozkových splavů, transitorní ischemické ataky
poškození srdce	léze srdečních chlopní, infarkt myokardu, srdeční selhání, mikrotrombózy, náštěnné tromby
plicní projev	syndrom akutní dechové tísně, plicní embolizace, krvácení z plic, mikrotrombózy, plicní edém, infarkty
břišní projev	poškození ledvin, jater, sleziny, nadledvin, střev, mezenteria, pankreatu, trombóza portální žíly, trombóza dolní duté žíly
kožní projev	livedo retikularis, kožní ulcerace, ischemie prstů, purpura, nekrózy, mikrotrombózy
ostatní projevy	trombóza retinálních tepen, nekróza kostní dřevě, poškození dělohy, neuropatie, poškození varlat, trombózy retinálních žil, trombotické poškození státnice, vaskulární nekrózy

ferenciální diagnostiky trombotických mikroangiopatií specifických pro těhotenství je uvedeno v tab. 11 [92].

Antifosfolipidový syndrom

Antifosfolipidový syndrom je definován přetrvávající přítomností antifosfolipidových protilátek u pacientů s rekurentními žilními nebo tepennými tromboembolickými příhodami a těhotenskými komplikacemi. Trombocytopenie pod $100\text{--}150 \times 10^9/l$ se objevuje u asi 20 % pacientů s APS a u 40 % případů APS provázejícího SLE [100–102], zpravidla bývá mírná v rozmezí $100\text{--}150 \times 10^9/l$ [100–101], jen v menšině případů pod $50 \times 10^9/l$ [100]. Trombocytopenie u těchto pacientů může být podmíněna imunitním mechanismem jako u pacientů s ITP, současně však se nabízí, že současný výskyt trombocytopenie a trombózy u pacientů s APS je dán interakcí antifosfolipidových protilátek a destiček v podmínkách, které vedou k agregaci destiček a k trombóze [103].

Katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS)

CAPS je život ohrožující stav charakterizovaný:

1. mnohočetnými trombotickými cévními uzávěry postihujícími zpravidla drobné cévy s rozvojem MODS,
2. velmi prudkým průběhem (zpravidla během jednoho týdne) a

3. současným průkazem antifosfolipidových protilátek [104,105]. Patogeneze CAPS není zcela vyjasněná, mortalita je vysoká (kolem 50%), může však být včasnou a účinnou léčbou (antikoagulace, kortikoidy, výměnná plazmaferéza, i.v. imunoglobuliny) snížena na 20 % [106]. Klinické projevy evidované CAPS registrem jsou uvedeny v tab. 11 [105], diagnostická kritéria v tab. 12 [104,105].

Na CAPS je třeba myslet u všech prudce se rozvíjejících kritických stavů s nevyjasněným prodloužením APTT, které může být navozeno přítomností antifosfolipidových protilátek. Včasné rozpoznání a zahájení léčby jednoznačně zlepšuje prognózu pacientů [106].

Diferenciální diagnostika trombocytopenie kriticky nemocných pacientů

Rychlou orientaci lze provést již na počátku hospitalizace. Předně je třeba u pacientů s laboratorním nálezem sníženého počtu destiček vyloučit pseudotrombocytopenii a poté zhodnotit všechny dostupné laboratorní výsledky s cílem definovat, kdy skutečná trombocytopenie vznikla. Jiná je etiologie trombocytopenie vzniklé před hospitalizací, jiná během ní (schéma 1). U kriticky nemocných pacientů je nutné mít na paměti, že prognosticky významný

Tab. 12. Diagnostická kritéria CAPS [104–105].

1. postižení ≥ 3 orgánů, orgánových systémů nebo tkání (obvykle potvrzené zobrazovacími metodami; postižení ledvin je definované jako vzestup koncentrace kreatininu o 50 %, těžká arteriální hypertenze nebo proteinurie)
2. vývoj projevů současně v intervalu 1 týdne a méně
3. histopatologické potvrzení okluze drobných cév ve ≥ 1 orgánu nebo tkáni (potvrzení trombózy je nutné, protože je možná koexistence vaskulitidy)
4. laboratorní průkaz přítomnosti antifosfolipidových protilátek

Definitivní diagnóza = 4 kritéria

Pravděpodobná diagnóza při splnění následujících kombinací:

- 2 + 3 + 4 kritéria a postižení 2 orgánů, orgánových systémů nebo tkání
- 1 + 2 + 3 kritéria (bez potvrzení přítomnosti antifosfolipidových protilátek po 6, resp. 12 týdnech díky úmrtí pacienta)
- 1 + 3 + 4 kritéria a rozvoj 3. příhody od 2. týdne do jednoho měsíce od počátku potíží přes zavedenou antikoagulaci

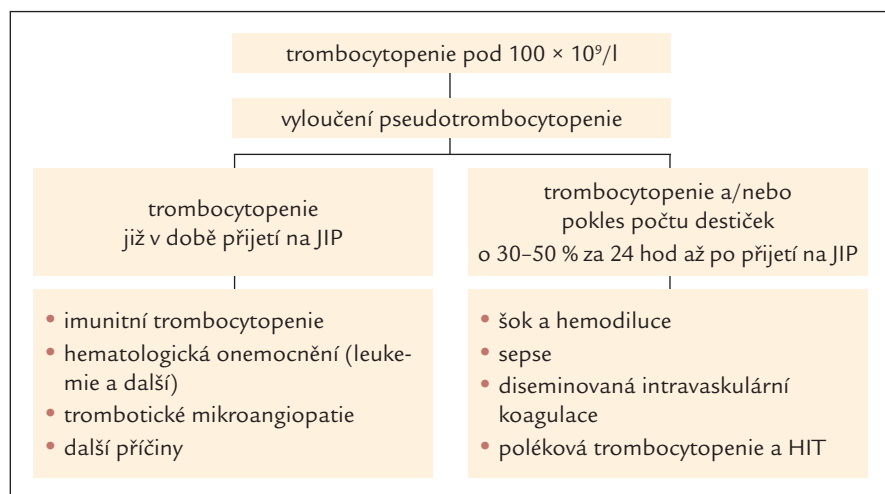


Schéma 1. Úvodní orientace.

je i pokles destiček o 30–50 %, přičemž výsledná hodnota počtu destiček nemusí být v trombocytopenických hodnotách [2,3,7,11].

U kriticky nemocného pacienta je nutné opakované klinické a laboratorní monitorování (z hematologického hlediska krevního obrazu a koagulačních testů) s cílem včas identifikovat nejvýznamnější příčiny a typy trombocytopenie (schéma 2). Těsná spolupráce intenzivisty s hematologem může být nepochybně velmi užitečná.

Závěr

Pokles počtu krevních destiček je velmi častý nález u kriticky nemocných pacientů s mnohočetnými příčinami a prokázaným prognostickým významem i v situacích, kdy se absolutní počty destiček nepohybují v trom-

bocytopenických hodnotách. Dobré výsledky péče jsou možné, jen je-li diagnosticky a terapeuticky postupováno komplexně a v některých klinických situacích dostatečně razantně.

Literatura

1. Stephan F, Hollande J, Richard O et al. Thrombocytopenia in a surgical ICU. Chest 1999; 115: 1363–1370.
2. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. Crit Care Med 2000; 28: 1871–1876.
3. Strauss R, Wehler M, Mehler K et al. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. Crit Care Med 2002; 30: 1765–1771.
4. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A et al. Time course of platelet counts in critically ill patients. Crit Care Med 2002; 30: 753–756.

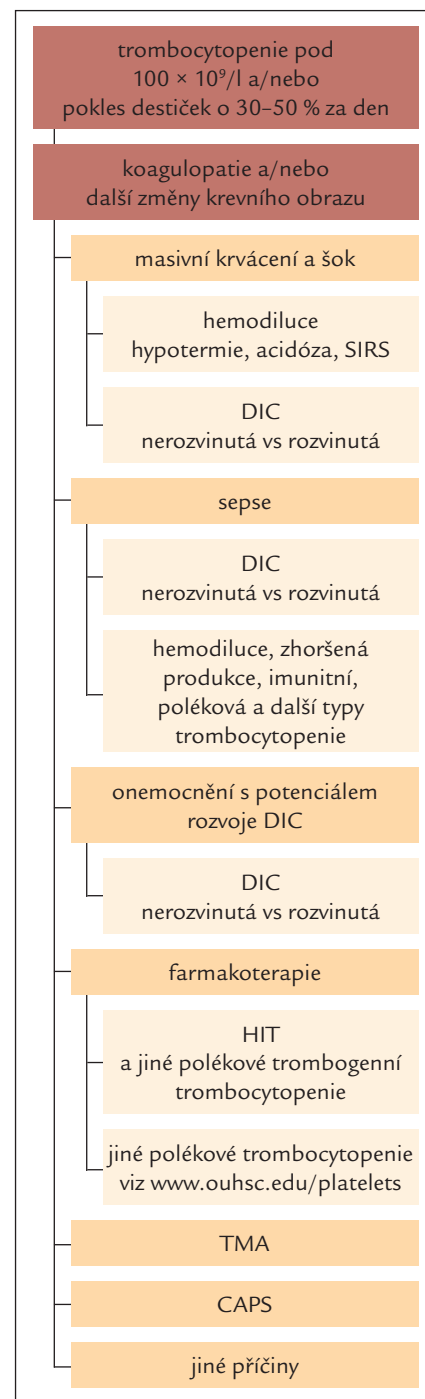


Schéma 2. Diferenciální diagnostika trombocytopenie kriticky nemocných pacientů.

5. Shalansky SJ, Verma AK, Levine M et al. Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients: a prospective analysis. Pharmacotherapy 2002; 22: 803–813.
6. Crowther MA, Cook DJ, Meade MO et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. J Crit Care 2005; 20:3 48–353.
7. Moreau D, Timsit JF, Vesin A et al. Platelet count decline: an early prognostic mar-

- ker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest* 2007; 131: 1735–1741.
8. Hanes SD, Quarles DA, Boucher BA. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 285–289.
 9. Mercer KW, Gail Macik B, Williams ME. Hematologic disorders in critically ill patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27:2 86–296.
 10. Kinasevitz GT, Yan SB, Basson B et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. *Crit Care* 2004; 8: R82–R90.
 11. Nijsten MW, ten Duis HJ, Zijlstra JG et al. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Crit Care Med* 2000; 28: 3843–3846.
 12. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care* 2007; 11: R17.
 13. Rebulli P, Finazzi G, Marangoni F et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 1997; 337: 1870–1875.
 14. Wandt H, Frank M, Ehninger G et al. Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91: 3601–3606.
 15. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1519–1538.
 16. Stanworth SJ, Hyde C, Brunskill S et al. Platelet transfusion prophylaxis for patients with haematological malignancies: where to now? *Br J Haematol* 2005; 131: 588–595.
 17. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 172–178.
 18. Tosiello A, Balduini CL, Cattaneo M et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009; 124: e13–e18.
 19. Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M et al. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009; 124: e6–e12.
 20. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
 21. Bernard GR. Drotrecogin α (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31 (1 Suppl): S85–S93.
 22. Hess JR, Brohi K, Dutton RP et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008; 65: 748–754.
 23. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007; 245: 812–818.
 24. Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma* 2008; 64: 1459–1463; discussion 1463–1465.
 25. Brohi K, Singh J, Heron M et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54: 1127–1130.
 26. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003; 55: 39–44.
 27. Ho AMKM, Dion PW. Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? *Am J Surg* 2005; 190:4 79–484.
 28. Brummel-Ziedins K, Whelihan MF, Ziedins EG et al. The resuscitative fluid you choose may potentiate bleeding. *J Trauma* 2006; 61: 1350–1358.
 29. Hess JR, Lawson JH. The coagulopathy of trauma versus disseminated intravascular coagulation. *J Trauma* 2006; 60: (6 Suppl): S12–S19.
 30. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma* 2006; 60 (6 Suppl): S91–S96.
 31. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM 3rd et al. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003; 55: 886–891.
 32. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM 3rd et al. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004; 56: 1221–1228.
 33. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007; 35: 2191–2195.
 34. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: 451–457.
 35. Berkman N, Michaeli Y, Or R et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *Am J Hematol* 1991; 36: 195–201.
 36. Francois B, Trimoreau F, Vignon P et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med* 1997; 103: 114–120.
 37. Stephan F, Thiolier B, Verdy E et al. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1159–1164.
 38. Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2003; 24:6 07–622.
 39. Zeerleder S, Voves C, Willemin WA. Comment on hemostatic markers and the sepsis-related organ failure assessment score in patients with disseminated intravascular coagulation in an intensive care unit by Okabayashi et al. *Am J Hematol* 2005; 79: 344.
 40. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10: 222.
 41. Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in critically ill patients: part 1: platelet disorders. *Chest* 2009; 136: 1622–1630.
 42. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.
 43. Levi M, Toh CH, Thachil J et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145: 24–33.
 44. Al-Mondhiry H. Disseminated intravascular coagulation: experience in a major cancer center. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34: 181–193.
 45. Siegal T, Seligsohn U, Aghai E et al. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases. *Thromb Haemost* 1978; 39: 122–134.
 46. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101: 816–823.
 47. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R et al. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 1996; 88: 881–886.

48. Faust SN, Levin M, Harrison OB et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345: 408–416.
49. Egi M, Morimatsu H, Wiedermann CJ et al. Non-overt disseminated intravascular coagulation scoring for critically ill patients: the impact of antithrombin levels. *Thromb Haemost* 2009; 101: 696–705.
50. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *Thromb Haemost* 1980; 43:28–33.
51. Wilde J, Kitchen S, Kinsey S et al. Plasma D-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states. *Br J Haematol* 1989; 71: 65–70.
52. Wada H, Gabazza EC, Asakura H et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol* 2003; 74:17–22.
53. Neame PB, Kelton JG, Walker IR et al. Thrombocytopenia in septicemia: the role of disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1980; 56: 88–92.
54. Ten CH. Trombocytopenia: one of the markers of disseminated intravascular coagulation. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 413–416.
55. Taylor Jr. FB, Toh CH, Hoots WK et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327–1330.
56. Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 604–606.
57. Gando S, Wada H, Asakura H et al. Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 71–76.
58. Gando S, Iba T, Eguchi Y et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006; 34: 625–631.
59. Gando S, Saitoh D, Ogura H et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med* 2008; 36: 145–150.
60. Sawamura A, Hayakawa M, Gando S et al. Application of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for patients at an early phase of trauma. *Thromb Res* 2009; 124: 706–710.
61. Gando S, Saitoh D, Ogura H et al. Disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed based on the Japanese Association for Acute Medicine criteria is a dependent continuum to overt DIC in patients with sepsis. *Thromb Res* 2009; 123: 715–718.
62. Payne BA, Pierre RV. Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 123–125.
63. Schrezenmeier H, Muller H, Gonsilius E et al. Anticoagulant-induced pseudothrombocytopenia and pseudoleucocytosis. *Thromb Haemost* 1995; 73: 506–513.
64. Sachova L, Urgasova A, Gumulec J. Laboratory procedures following thrombocytopenia diagnosis. *Vnitř Lék* 2009; 55: 290–294.
65. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357: 580–587.
66. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 911–918.
67. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 153–158.
68. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1–7.
69. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355: 809–817.
70. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 1): 9–12.
71. Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC et al. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J Lab Clin Med* 2005; 146: 341–346.
72. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759–75.
73. Pouplard C, Gueret P, Fouassier M et al. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1373–1379.
74. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710–2715.
75. Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb Haemost* 2008; 99: 779–781.
76. Gao C, Boylan B, Bougie D et al. Eptifibatide-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require FcγRIIa and the integrin β3 cytoplasmic domain. *J Clin Invest* 2009; 119: 504–511.
77. Kelton JG, Neame PB, Gaudie J et al. Elevated platelet-associated IgG in the thrombocytopenia of septicemia. *N Engl J Med* 1979; 300: 760–764.
78. van der Lelie J, van der Plas-Van Dalen CM, von dem Borne AE. Platelet autoantibodies in septicemia. *Br J Haematol* 1984; 58: 755–760.
79. Stephan F, Cheffi MA, Kaplan C et al. Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia. *Am J Med* 2000; 108: 554–560.
80. Mueller-Eckhardt C, Kayser W, Mersch-Baumert K et al. The clinical significance of platelet-associated IgG: a study on 298 patients with various disorders. *Br J Haematol* 1980; 46: 123–131.
81. Kelton JG, Murphy WG, Lucarelli A et al. A prospective comparison of four techniques for measuring platelet-associated IgG. *Br J Haematol* 1989; 71: 97–105.
82. Fabris F, Scandellari R, Randi ML et al. Attempt to improve the diagnosis of immune thrombocytopenia by combined use of two different platelet autoantibodies assays (PAIgG and MACE). *Haematologica* 2002; 87: 1046–1052.
83. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009; 46 (Suppl 2):S2–S14.
84. Mayer SA, Aledort LM. Thrombotic microangiopathy: differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies. *Mt Sinai J Med* 2005; 72: 166–175.
85. Nguyen TC, Carcillo JA. Bench-to-bedside review: thrombocytopenia-associated multiple organ failure – a newly appreciated syndrome in the critically ill. *Crit Care* 2006; 10: 235.
86. Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2010; 38 (2 Suppl): S35–S42.
87. Allford SL, Hunt BJ, Rose P et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003; 120: 556–573.

88. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995; 70: 319–323.
89. Crowther MA, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2008 update. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 369–375.
90. Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 415–420.
91. Gasser C, Gautier E, Steck A et al. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85: 905–909.
92. McCrae KR, Bussell JB, Mannucci PM et al. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001: 282–305.
93. Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 733–738.
94. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1–S22.
95. Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S et al. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 744–749.
96. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80: 2697–2714.
97. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311–316.
98. Martin Jr. JN, Files JC, Blake PG et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 126–137.
99. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000–1006.
100. Finazzi G. The Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies. *Haematologica* 1997; 82: 101–105.
101. Cuadrado MJ, Mujic F, Munoz E et al. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 194–196.
102. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–1027.
103. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 233–239.
104. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530–534.
105. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1205–1209.
106. Espinosa G, Bucciarelli S, Asherson RA et al. Morbidity and mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: pathophysiology, causes of death, and prognostic factors. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 290–294.
107. Cohen AM, Cygowitz Z, Mittelman M et al. The incidence of pseudothrombocytopenia in automatic blood analyzers. *Haematologia (Budap)* 2000; 30: 117–121.
108. Ledgerwood AM, Lucas CE. A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. *J Trauma* 2003; 54 (5 Suppl): S68–S74.
109. Verma AK, Levine M, Shalansky SJ et al. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 745–753.
110. Gettings EM, Brush KA, Van Cott EM et al. Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study. *Crit Care* 2006; 10: R161.
111. Kuitunen A, Suojaranta-Ylinen R, Ravi P et al. Heparin-induced thrombocytopenia following cardiac surgery is associated with poor outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 18–22.

prim. MUDr. Jaromír Gumulec

www.fnspo.cz

e-mail: jaromir.gumulec@fnspo.cz

Doručeno do redakce: 14. 4. 2010

www.vnitrnilekarstvi.cz