

Hematologie

KLINICKÁ MEDICÍNA – PŘEDNÁŠKA, JARO 2022

MUDR. NIKOLA NOVÁKOVÁ

393832@MAIL.MUNI.CZ

Nemoci krve tvorby

- úvod – krev, složení krve, krvetvorba
- vyšetření v hematologii
- anemie
- hemostáza
- koagulopatie
- antitrombotika – antiagregancia, aktikoagulancia
- krvácení na stomatologickém křesle

KREV

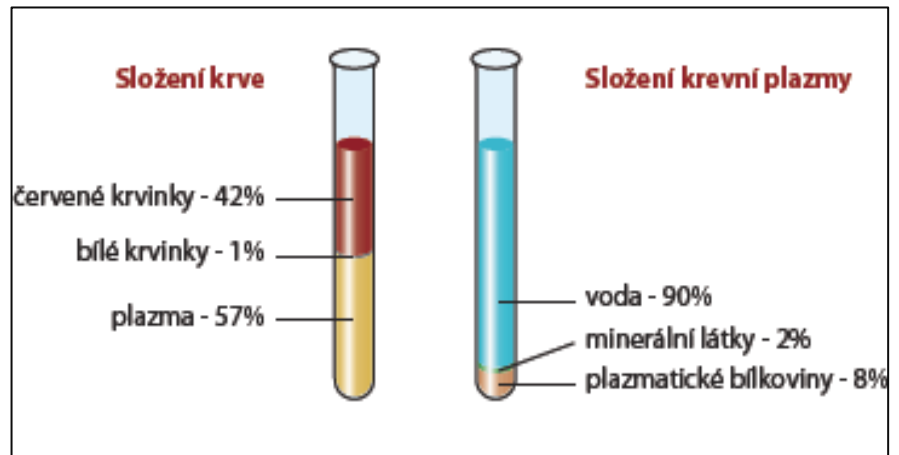
- neprůhledná tekutina červené barvy proudící v uzavřeném krevním oběhu v cévách...

- složení: suspenze krevních elementů v krevní plazmě

- tekutá složka = plasma
- krevní elementy – červené krvinky, bílé krvinky, destičky

- funkce krve: **HOMEOSTÁZA**

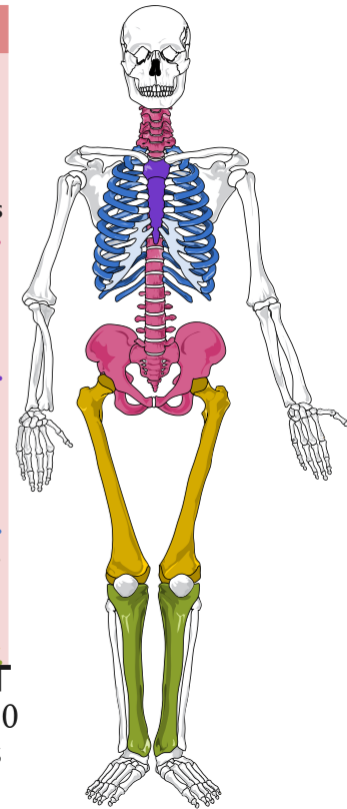
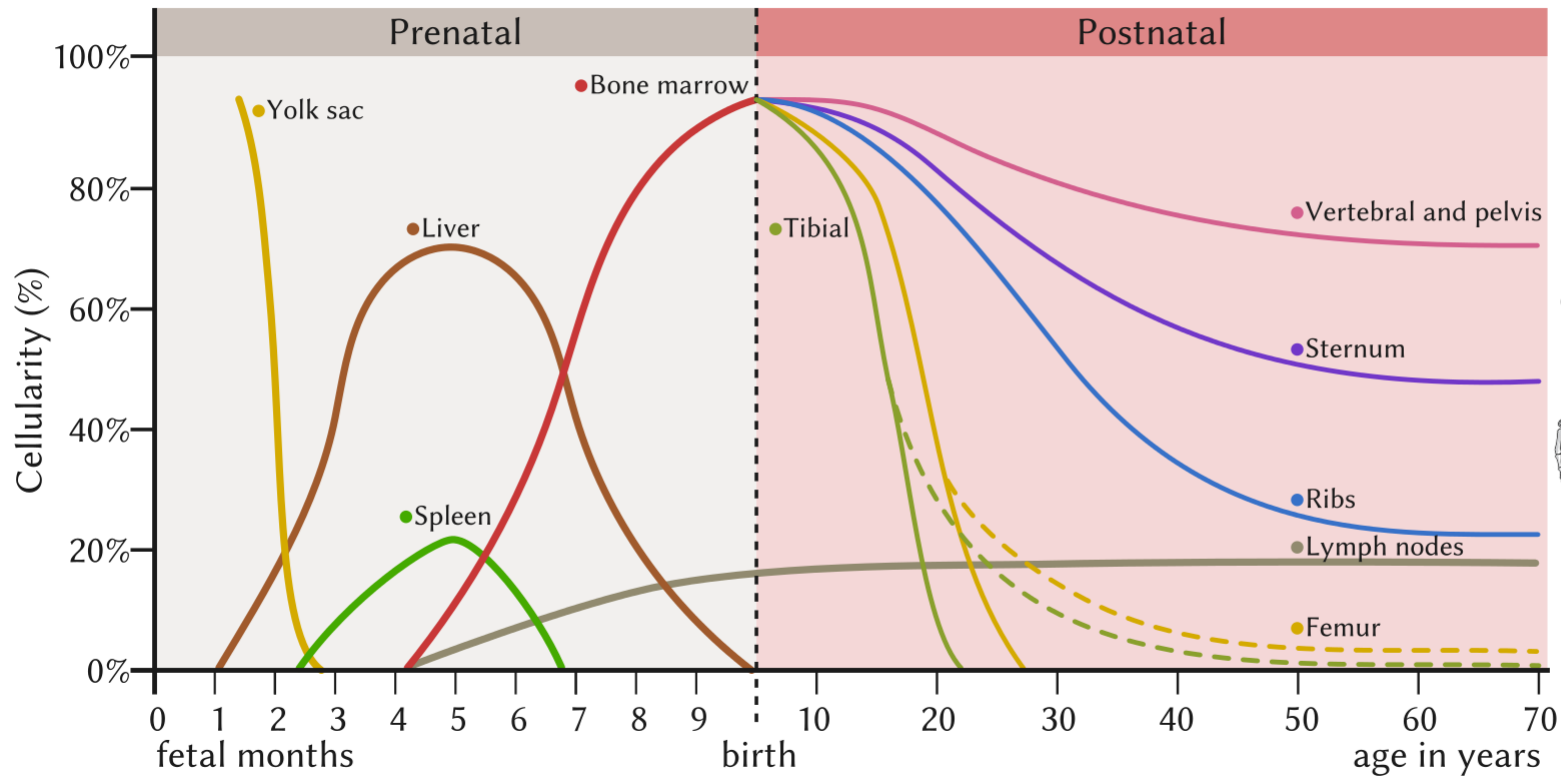
- transport (dýchacích plynů, živin, hormonů, vitaminů, zplodin metabolismu)
- termoregulace
- udržování stálého vnitřního objemu a onkotického tlaku
- udržování acidobazické rovnováhy - pH
- účast na imunitních reakcích,
- zástava krvácení a srážení krve

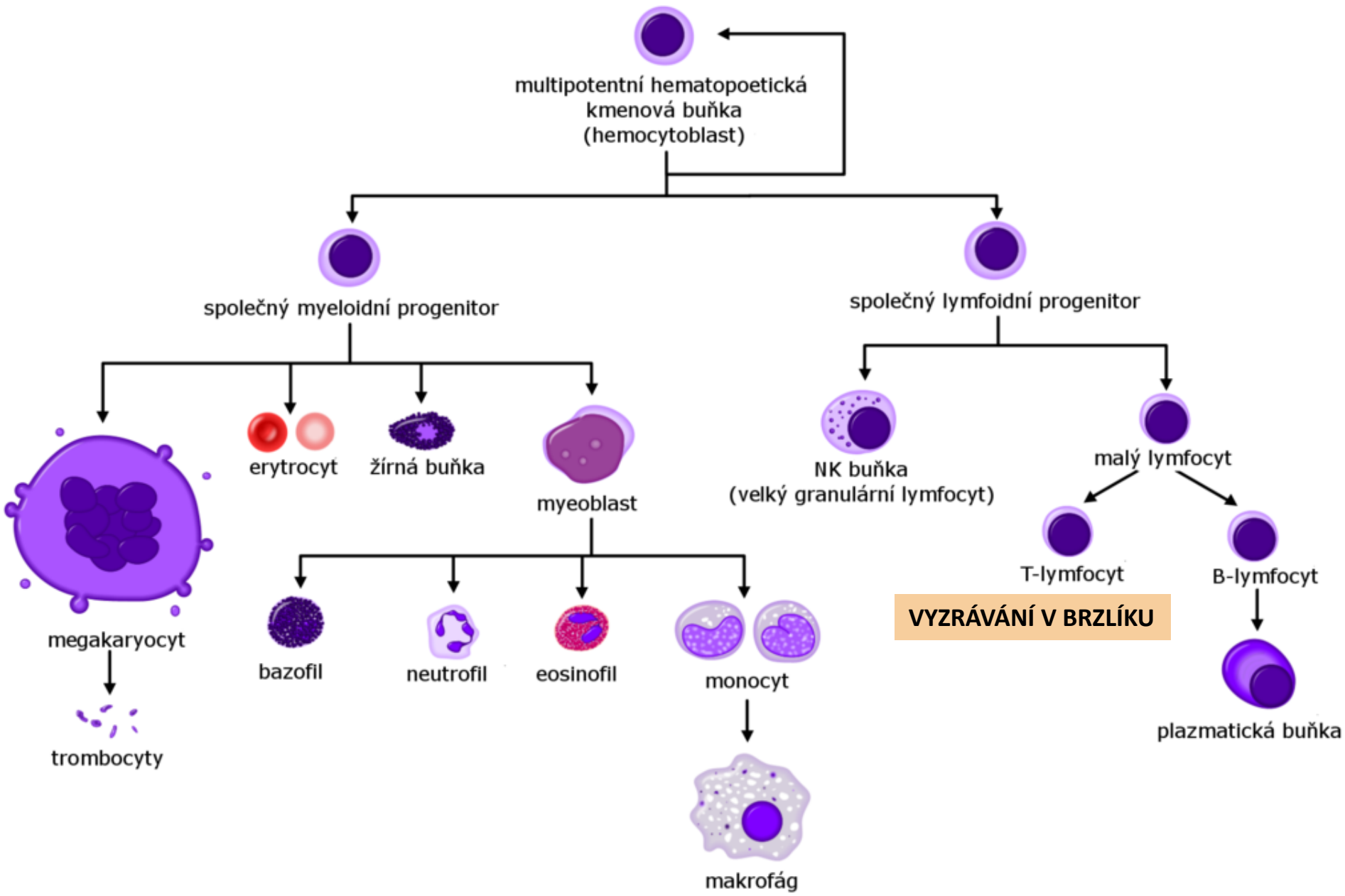


KREV

- kvetvorba (hematopoéza)
 - **v embryonálním vývoji** lokalizovaná v primitivních krevních ostrůvcích ve žloutkovém váčku, poté v játrech a slezině
 - **v dospělosti:** kostní dřeň plochých kostí – lebka, sternum, žebra obratle, pánev, proximální konce dlouhých kostí
 - **patologicky v dospělosti** – při myeloproliferativních onemocněních v játrech a slezině
- hematopoetické pluripotentní kmenové buňky → diferenciaci na specializované buňky (viz obrázek dále)
- vyžívání T-lymfocytů v thymu (brzlík)

HEMATOPOIESIS





VYŠETŘENÍ V HEMATOLOGII

- laboratorní vyšetření:

- krevní obraz
- krevní srážlivost (hemokoagulace)
- vyšetření kostní dřeně – dg. krevních nádorových onemocnění
- průtoková cytometrie (flow cytometrie) – imunofenotypizace buněk (nádorová dg)
- cytogenetické vyšetření – detekce chromozomálních odchylek v krevních buňkách
- molekulárně biologické vyšetření – molekulárně-genetické změny krevních bb
- elektroforéza bílkovin krve či moče – při podezření na přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v krvi (monoklonální gamapatie)

- **zobrazovací vyšetření:** RTG plic, UZ břicha (játra, slezina, střevo), CT, MR, PET, kombinace PET-CT/MR

ANÉMIE

- *snížení koncentrace hemoglobinu pod normu (ženy 120-160 g/l, muži 135-175 g/l), často také hematokritu a počtu erytrocytů*

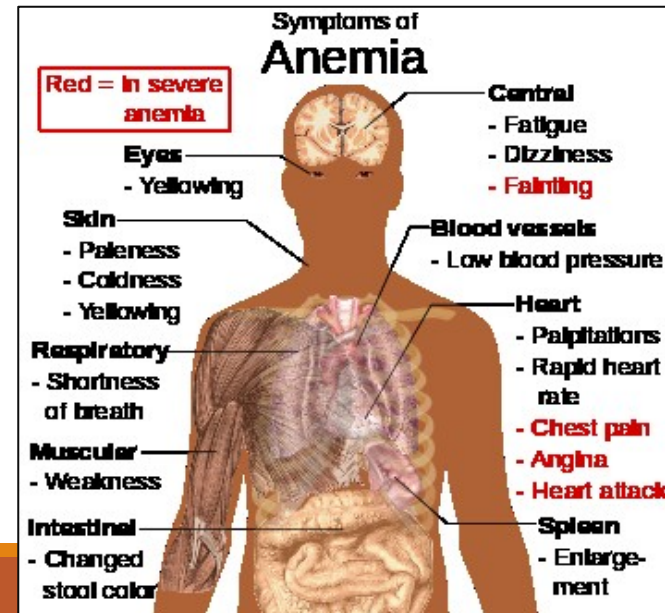
- *porucha přenosu kyslíku do tkání – Hb přenáší kyslík*

- *klinicky: dle tíže anémie, rozvoj kompenzačních mechanismů organismu pro adaptaci na snížené množství Hb (↑TF, ↓TK, ↑DF, hyperkinetická cirkulace..)*

- **příznaky: se sníženého okysličení tkání**

- únava, slabost, nevykonnost, pocity na ondlení
- dušnost, palpitace, tachykardie, vznik srdečního šelestu
- nechutenství, hučení v uších
- křeče (DKK), mírné otoky DKK
- bledost kůže, sliznic, spojivek

anemický
syndrom



ANÉMIE - dělení

anémie z poruchy krvetvorby

- porucha proliferace a diferenciací (aplastické anémie, myelodysplastický syndrom..)
- porucha syntézy hemu (**sideropenická anémie – nedostatek železa**)
- porucha syntézy DNA (**megaloblastová anémie** při nedostatku vit.B12 nebo kyseliny listové,)
- porucha syntézy hemoglobinu (thalasémie)

anémie ze zvýšené destrukce erytrocytů (hemolytické anémie)

- **korpuskulární hemolytické anémie** (defektní membrány erytrocytů, defektní enzymová výbava, paroxysmální noční hemoglobinurie)
- **extrakorpuskulární hemolytické anémie** (autoimunitní – tepelné nebo chladové protilátky, posttransfuzní reakce, mechanické poškození erytrocytů např. při umělé chlopni, walking anemia – při dlouhých pochodech)

anémie z krevních ztrát (posthemoragické)

anémie multifaktoriální

- anémie chronických chorob

SIDEROPENICKÁ ANÉMIE

= *anémie z nedostatku železa*

- nejčastější anémie na světě: 14-20% žen a 4-5% mužů

- vážne tvorba Hb, erytrocyty jsou jím nedostatečně nasyceny (hypochromní) a jsou malé (mikrocytární)

- příčiny nedostatku železa:

- **snížený přívod železa** – nevhodné složení stravy – málo masa, nadbytek fosfátů a fytátů u vegetariánů
- **porucha resorpce železa** – resekce žaludku, malabsorpční syndromy, po GIT operacích (anastomózy, resekce střev), GIT nádory
- **nadměrná spotřeba železa** – v těhotenství, dospívání
- **nadměrné ztráty železa** – krvácení z GIT, URO, respiračního traktu, časté odběry krve, hemodialýza

- laboratorně: snížená hladina železa a feritinu (zásobárna železa)

- klinicky: viz příznaky + **lámavost nehtů, stomatitis angularis, glositida**

- tp: odstranění příčiny, suplementace železa

-

MEGALOBLASTOVÁ ANÉMIE

- *nedostatek vitamínu B12 a/nebo kyseliny listové*
- kdo? malnutrice, malabsorpce, chronický alkoholismus, opakovaná těhotenství, malignity, hemolýza, tp. metotrexátem...
- erytrocyty jsou velkého průměru (makrocytární), snížená stabilita – snadno praskají, krvetvorba je neefektivní
- **perniciózní anémie** = nedostatek vnitřního faktoru, bez kt. se vit. B12 nevstřebává (po resekcích žaludku, protilátky proti pariet.bb žaludku)
- klinicky: viz příznaky + **Hunterova glositida** (vyhlazený jazyk a na okrajích trhlínky a jizvičky)
- terapie: i.m. aplikace vit. B12 + substituce kys. listové (tbl per os)

ANÉMIE CHRONICKÝCH CHOROB

- 2. nejčastější typ anémie
- anémie provázející nádorové, chronické infekční, zánětlivé, autoimunitní a někdy i pouřazové stavy trvající 1-2 měsíce
- zvýšená produkce
 - zánětlivých cytokinů → zkrácené přežívání ery
 - hepcidinu → schovává železo v buňkách – pokles hladiny železa v séru
- klinicky: příznaky základního onemocnění + kombinace s anémií
- terapie základního onemocnění + mírná korekce anémie

ANÉMIE POZTRÁTOVÁ

Akutní krvácení

- dochází k **oligemii** (snížení objemu krve) - k oběhovému selhání vede náhlá ztráta cca 1/3 objemu krve (tj. cca 1,5-2 l u dospělého člověka) – anémie je normocytární, normochromní
- klinicky: tachykardie, snížením TK, nitkovitý puls, chladné končetiny a dušnost (z důvodu nedostatečné transportní kapacity pro kyslík). Po doplnění intravaskulárního objemu se mohou objevit typické známky anémie (únava, dušnost, bledost, tachykardie).
- tp: zastavit krvácení, chybějící objem krve se doplní v závislosti na množství krevních ztrát náhražkami krevní plazmy (koloidní roztoky), plazmou nebo plnou krví.

Chronické krvácení

- nejčastější: **GIT** (vředová choroba žaludku a duodena, **nádory**, hemoroidy), **urogenitál** (metrorhagie, nádory, z ledvin, moč. měchýře)
- nedostatek železa v organismu – **denní ztráty 2-4 ml krve**
- v krevním obrazu - hypochromní mikrocytární anémie

HEMOSTÁZA

- *soubor procesů zabraňujících krvácení při poškození cévní stěny a současně zajišťujících dostatečnou tekutost krve*
- krvácivé vs. trombofilní stavy
- při nádorovém onemocnění – koagulační komplikace 3-6x častěji
- na procesu se podílí:
 - **cévní stěna**
 - **primární hemostáza** – krevní destičky vytvoří zátku = primární trombus v místě poškození cévní stěny
 - **koagulace** – plasmatické srážecí (koagulační) faktory zpevní trombus → fibrin
 - **fibrinolýza** – rozpuštění vzniklého trombu/fibrinu plasminem

HEMOSTÁZA - LABORATORNÍ TESTY

**Primární
hemostáza**



**Doba krvácení (BT)
Agregace trombocytů
PFA - 100**

**Plazmatická
hemostáza
(koagulace)**



Vnitřní cesta



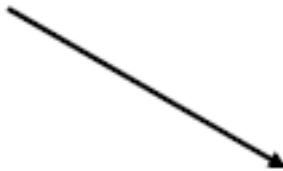
**Aktivovaný parciální
tromboplastinový čas (aPTT)**



Vnější cesta
(tkáňové
poškození)



Protrombinový čas (PT)



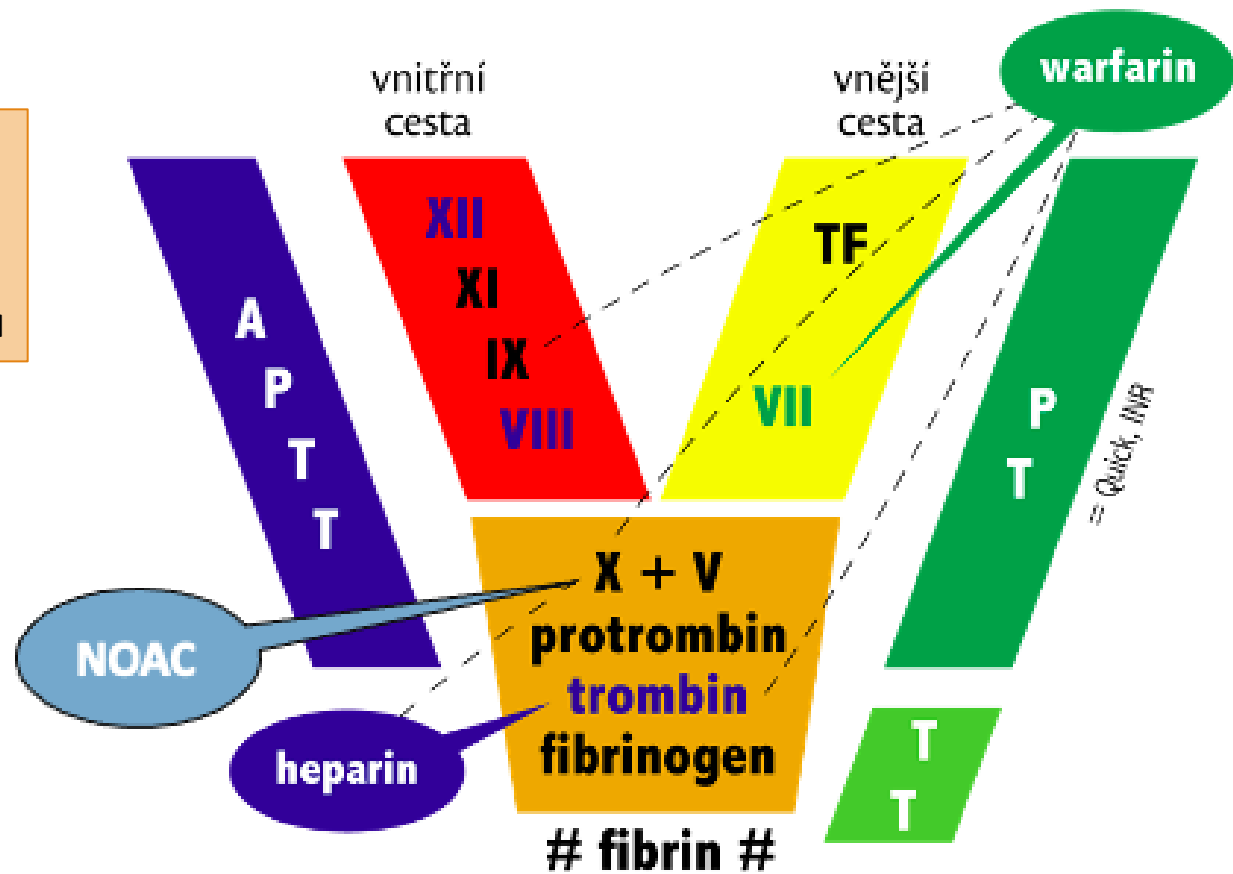
Fibrinofornace



**Trombinový čas (TT)
+
Hladina fibrinogenu**

KOAGULACE - LABORATORNÍ TESTY

aPTT
PT = INR
TT
hladina fibrinogenu



ANAMNÉZA A FYZIKÁLNÍ NÁLEZ U KRVÁČIVÝCH PORUCH

- **Osobní anamnéza** - věk prvních projevů, typ krvácení, spontánní versus traumatické, specifické krvácení – viz dále
- **Rodinná dispozice** – genetické choroby srážení krve
- **Léky** - antikoagulancia (warfarin, LMWH, nová antikoag. NOAC), antiagregancia (aspirin, trombex, clopidogrel, ticagrelor apod.), NSA
- **Abusus** – potátoři alkoholu

ANAMNÉZA A FYZIKÁLNÍ NÁLEZ U KRVÁČIVÝCH PORUCH

- **Epistaxe** – častá pro poruchy destiček a von Willebrandovu nemoc
- **Gingivální krvácení** - taktéž
- **Kožní krvácení** - častěji poruchy destiček než koagulopatie
- **Po poranění** –vWD a destičkopatie
- **Hematemaze a hemoptýza** - hlavně lokální problém, nepatří ke koagulopatiím (např. ruptura žaludečního vředu či krvácení z tumoru)
- **Meléna** (černá mazlavá stolice) – např. po krvácení z žaludečního vředu, z nádoru v horní části GIT -- krev se natráví a zčerná.. lokální nález
- **Hematurie** - po infekci, destičkopatie, vWD
- **Krvácení ze vpichů** - destičkopatie, DIC, hyperfibrinolýza
- **Kloubní krvácení** - typické pro hemofilii

1. KRVÁČIVÉ STAVY Z CÉVNÍCH PŘÍČIN

= PURPURY

- vrozené

- hereditární hemoragická teleangiektázie - tmavě červené skvrnky 0,5-3mm na rtech, bukálních sliznicích, kolem úst a nosu

- získané

- Henoch-Schonleinova purpura v dětství (vaskulitida drobných cév a kapilár)
- deficit vitamínu C, chron. alkoholismus, malnutrice – krvácení do sliznic

2. KRVÁČIVÉ STAVY Z DESTIČKOVÝCH PŘÍČIN

= TROMBOCYTOPENIE

- vrozené - velmi vzácné

- získané

- imunitní trombocytopenie (ITP)
- u nádorových onemocnění
- poinfekční
- polékové – heparinem indukovaná
- u autoimunitních onemocnění
- trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
- hemolyticko-uremický syndrom

3. KRVÁČIVÉ STAVY Z PŘÍČIN NEDOSTATKU SRÁŽENÍCH – KOAGULAČNÍCH FAKTORŮ = KOAGULOPATIE

→ vrozené - hemofilie a von Willebrandtova nemoc

→ získané - DIC

ITP – IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

- nejčastější autoimunitní onemocnění v hematologii

(10 - 125 nových onemocnění/1mil/rok)

- tvorba protilátek proti trombocytům → destrukce ve slezině, trombocytopenie

- projevy: **krvácení do kůže a sliznic** – petechie a ekchymózy, gingivální krvácení, epistaxe, menometrorrhagie, krvácení do GIT a URO

- formy:

- **akutní:** u dětí, po virovém infektu, krvácivé projevy na kůži a sliznicích, remise
- **chronická:** dospělí, 3-4x více u žen, časté recidivy

- terapie: kortikoidy, imunoglobuliny, rituximab, splenektomie

KOAGULOPATIE - VROZENÉ

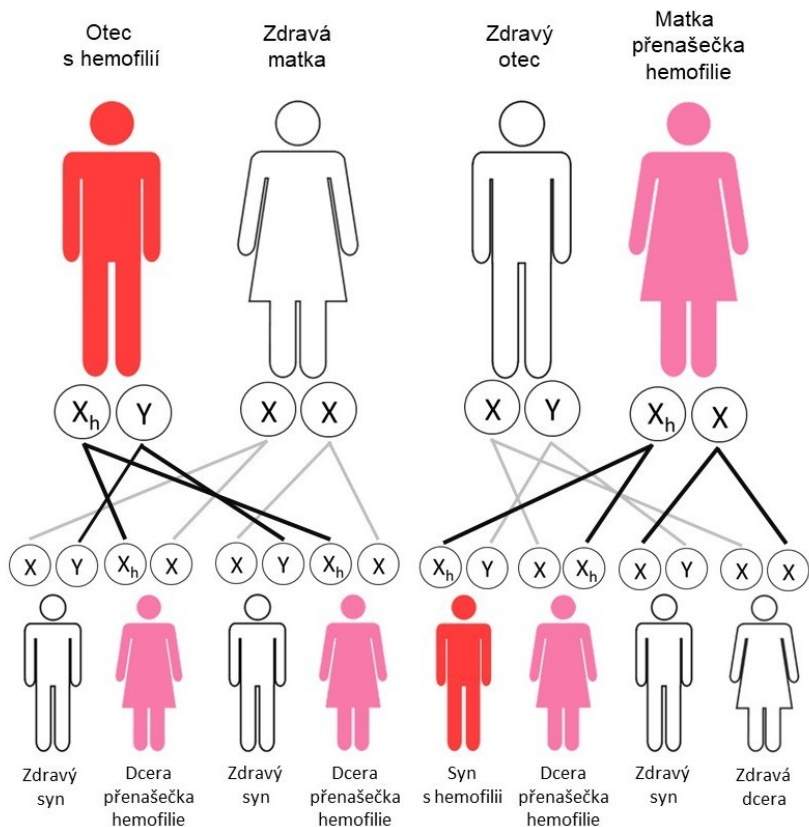
HEMOFILIE

- **A** (deficit f.VIII) - nejčastější, **B** (deficit f.IX), **C** (deficit f.XI) – velmi vzácná
- A+B jsou recesivní dědičné onemocnění, vázané na chromozom X = postižení jsou jen muži, ženy jsou přenašečky → důležitost rodinné anamnézy
- klinicky: krvácení do velkých kloubů, svalů, měkkých tkání
- krvácení ve stomatologii: při fyziologické výměně zubů (dlouhotrvající krvácení při prořezávání dočasných zubů, při eliminaci dočasného zubu); **při ošetření v dentoalveolární chirurgii; při dlouhodobém mírném tlaku a tahu** (ortodontická léčba kontraindikována)
- terapie: substituce chybějících faktorů

VON WILEBRANDOVA NEMOC

- *defekt koncentrace, struktury nebo funkce von Wilebrandova faktoru, který je nezbytný pro adhezi destiček a stabilizaci faktoru viii*
- příznaky dle stupně deficitu → mírné krvácivé projevy či těžké postižení
- terapie: substituce vWf

HEMOFILIE



recesivní onemocnění vázané na pohlavní chromozom X



britská královna Viktorie – nejznámější přenašečka hemofie A, její pravnuk Alexej Nikolajevič (syn ruského cara Mikuláše II) - nejznámější hemofilik



KOAGULOPATIE - ZÍSKANÉ

DIC = diseminovaná intravaskulární koagulace

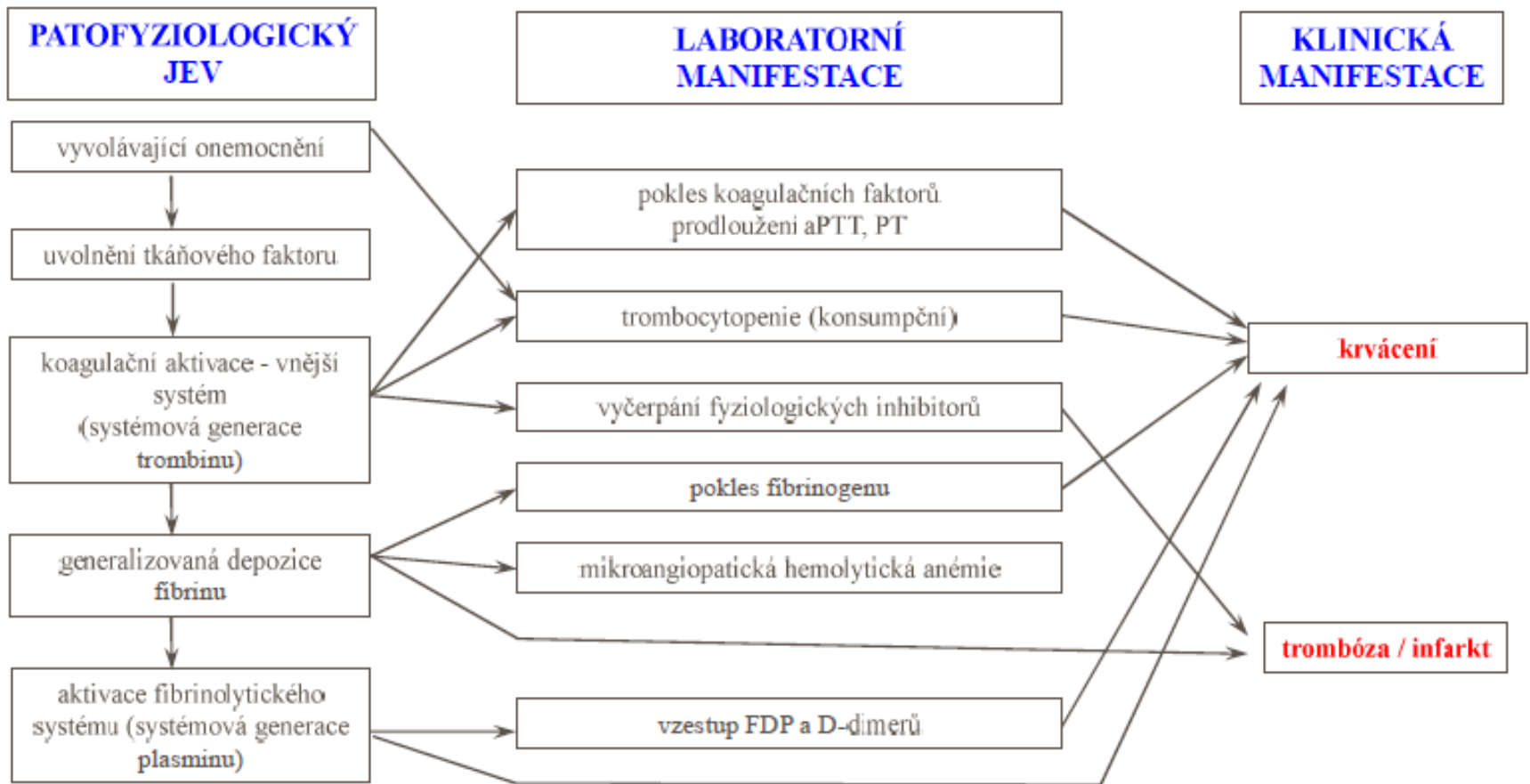
- *nelokalizovaná intravaskulární aktivace hemostázy*

- vždy je získaná = sekundární při: sepsi, porodnické či gynekologické komplikace, poúrazově, po podání inkompatibilní krve, nádory, otravy, hadi...

- **koagulační disbalance mezi prokoagulační aktivitou trombinu a fibrinolytickou aktivitou plasminu** → aktivace hemostázy → fibrinová depozita v mikrocirkulaci: posížení jednotlivých orgánů, může dojít až k multiorgánovému selhání → spotřebování srážecích faktorů → **krvácení vs. mikrotrombotizace**

- terapie: není to samostatné onemocnění, ale syndrom – hlavní je terapie příčiny + zajištění vitálních funkcí, transfuzní přípravky, krevní deriváty (plasmatické faktory)

DIC - patofyziologie



DIC – orgánové postižení

orgán	mikrotrombotizace	krvácení
CNS	multifokální postižení, CMP, koma, delirium	intracerebrální krvácení
ledviny	oligurie, azotemie, nekrozy	hematurie
GIT	akutní ulcerace	masivní krvácení
plíce	ARDS	intersticiální krvácení
kůže	ischemizace a nekrozy	krvácení z vpichů, petechie, ekchymózy

ANTITROMBOTIKA

= léky upravující rovnováhu mezi prokoagulačními a antikoagulačními reakcemi v organismu

- protisrážlivé léky

- reparační a koagulační procesy probíhají na povrchu poškozené cévy

- **antiagregancia** = protidestičkové léky, brání vzniku trombu
- **antikoagulancia** – ovlivňují tvorbu a účinky koagulačních faktorů, snižují krevní srážlivost
- **trombolytika** – rozpouštějí vytvořené tromby a **hemostatika** – zabraňují krvácení

ANTIAGREGANCIA

- skupina léků snižujících shlukování a adhezivitu krevních destiček = protideštičkové léky
- primární a sekundární prevence u kardiovaskulárních či cerebrálních onemocnění (IM, angina pectoris, CMP..)

kyselina acetylsalicylová

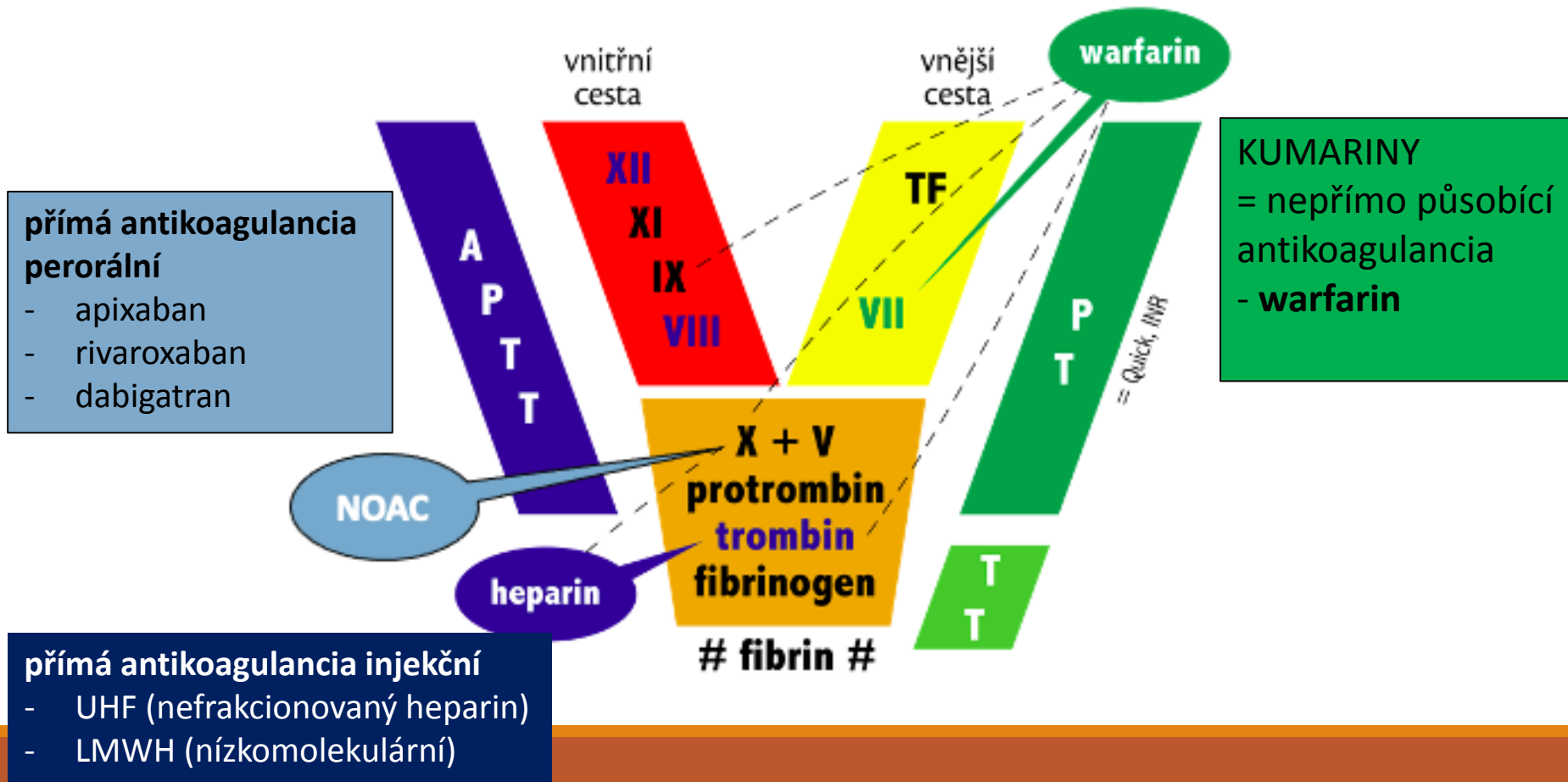
- patří do skupiny nesteroidních antiflogistik – v dávce 100mg/den působí antiagregačně
- ireverzibilní blokátor cyklooxygenázy-1 (COX-1) → snížení tromboxanu A, který zvyšuje adhezivitu trombocytů a působí vazokonstrikčně
- plná obnova funkce destiček za 7-10 dní po vysazení (= životnost destiček) = vysazení před velkými operacemi, stomatochirurgické výkony NE – krvácení bývá dobře zvládnutelné lokálními hemostatiky!

inhibitory P2Y₁₂ receptoru - klopidogrel, tikagrelor, tiklopidin

- použití při alergii na ASA, při zavedeném stentu do cévy (po IM), dražší

ANTIKOAGULANCIA

- ovlivňují tvorbu a účinky koagulačních faktorů, snižují krevní srážlivost



WARFARIN

- nepřímé antikoagulans – blokuje syntézu vitamin K dependentních koagulačních faktorů (II, VII, IX, X) a proteinu C a S
- **perorální podávání** – nutné nastavení tzv. titrace dávky individuálně (kvůli vysoké variabilitě – polymorfismu v cytochromu CYP2C9)
- účinnost detekujeme pomocí **INR** – v terapii v rozmezí 2-3 (kolikrát se pacientovi sráží krev méně, než normálně), předávkování – vitamin K
- předoperačně (dle velikosti výkonu) ideálně INR do 1,5 = tj. vysazení 4-5 dní za monitorace INR a překrytí LMWH při INR pod 2
- **časté interakce** mezi ostatními léčivými (ATB, kontraceptiva, ASA, kortikoidy, omeprazol) ale i alkoholem, „**dieta**“ s regulovaným přísunem vitaminu K (v zelené zelenině)
- tp: prevence/terapie žilní trombózy, retrombózy či embolie, pacienti s umělou chlopní, po operacích na srdci, při fibrilaci síní



PŘÍMÁ AK. INJEKČNÍ

HEPARIN

- účinkuje skrz ovlivnění antitrombinu III
- s.c. či i.v. podání (preferujeme i.v. kontinuální aplikaci) – aplikace na nemocničním lůžku za monitorace, nutná kontrola účinnosti heparinu = **aPTT**
- předávkování neutralizuje protamin

LMWH

- blokují aktivovaný faktor X, efekt je závislý na antitrombinu III
- s.c. aplikace bez nutnosti monitorace účinnosti (Ize -- anti-Xa)
- dávkování 0,1 ml na každých 10 kg váhy co 12 hodin, snížení u renální insuficience a těhotných
- rychlý nástup účinku a nízké riziko předávkování – s výhodou před operacemi a zákroky
- např. Clexane, Fraxiparine, Zibor, Fragmin

terapie: plicní embolie, hluboká žilní trombóza, po IM, prevence TEN při hospitalizaci



PŘÍMÁ AK. PERORÁLNÍ

- NOAC = “nová“ antikoagulancia
- inhibují koagulační faktory X anebo trombin přímo, užití perorálně 1x (Xarelto) anebo 2x denně (Pradaxa a Eliquis)
- tp: prevence/terapie žilní trombózy, retrombózy či embolie, při fibrilaci síní

dabigatran = PRADAXA

- inhibice faktoru II = trombinu
- inhibice účinku dabigatranu – lék Praxbind (idarucizumab)
- předoperačně vysazení min. 24 hodin

rivaroxaban = XARELTO, apixaban = ELIQUIS, edoxaban = LIXIANA

- blokáce faktoru Xa = společně vnitřní i vnější koagulační kaskády
- předoperačně vysazení 24-48 hodin

ANTITROMBOTIKA NA STOMATOLOGICKÉM KŘESLE

- **extrakce 1-3 zubů** = malý chirurgický výkon

- antitrombotika nejlépe nevysazovat
- individuální posouzení pacienta (risk/benefit)
- pokud vysadit, tak nejlépe výkon provést při/po konci účinnosti předchozí dávky před užitím dávky následující
- krvácení stavět lokálně hemostaticky

→ komprese extrakčního lůžka tampónem (s hemostyptikem)

→ lokální hemostatika (želatinové houby – Gelaspon, Spongostan..., Traumacel)

→ sutura rány, tkáňové lepidlo

A microscopic view of numerous red blood cells (erythrocytes) against a dark background. The cells are biconcave discs, appearing as bright red, slightly flattened spheres. Some are in sharp focus, while others are blurred in the foreground and background, creating a sense of depth. The lighting highlights the texture and color of the cells.

Děkuji za pozornost!