

# **Dětská hematologie**

**MUDr. Pavel Mazánek**

# Krev

Krev je typ **pojivové tkáně**, derivované z mesodermu

Hematologie je obor, který se zabývá studiem krve:

z řeckého - **haema** = krev, **logos** – rozum/smysl

# Složení krve



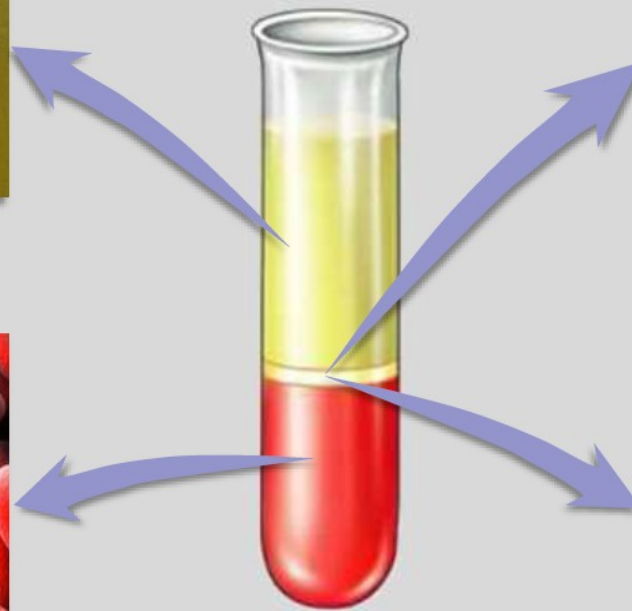
Plasma



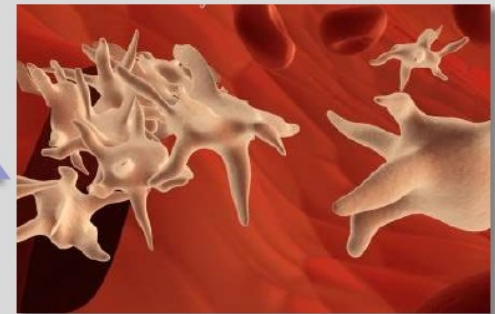
Bílé krvinky



Červené krvinky



Centrifuged blood



Krevní destičky

# Blood

```
graph TD; Blood[Blood] --> Plasma[Plasma (55%)]; Blood --> Cellular[Cellular elements (45%)]; Cellular --> RBCs["RBCs (erythrocytes)"]; Cellular --> WBCs["WBCs (leucocytes)"]; Cellular --> Platelets["Platelets (thrombocytes)"];
```

Plasma  
(55%)

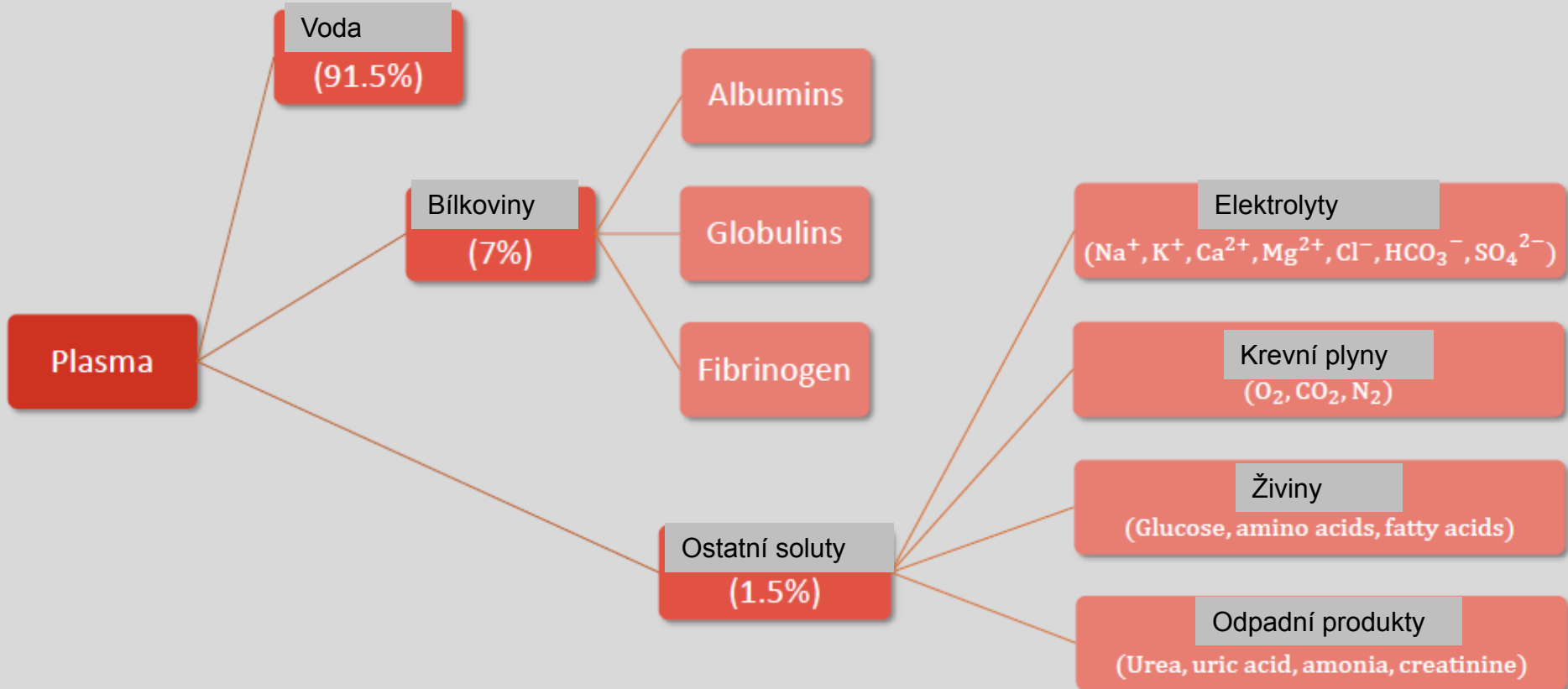
Cellular elements  
(45%)

RBCs  
(erythrocytes)

WBCs  
(leucocytes)

Platelets  
(thrombocytes)

# Složení plasmy



## Funkce plasmy

Constituent	Function
Water	Absorbs, transports and releases heat
Albumins	Osmotic balance
Globulins	Defense mechanism
Fibrinogen	Blood clotting
Electrolytic ions	pH buffering

# Blood

```
graph TD; Blood[Blood] --> Plasma[Plasma (55%)]; Blood --> Cellular[Cellular elements (45%)]; Cellular --> RBCs["RBCs (erythrocytes)"]; Cellular --> WBCs["WBCs (leucocytes)"]; Cellular --> Platelets["Platelets (thrombocytes)"];
```

Plasma  
(55%)

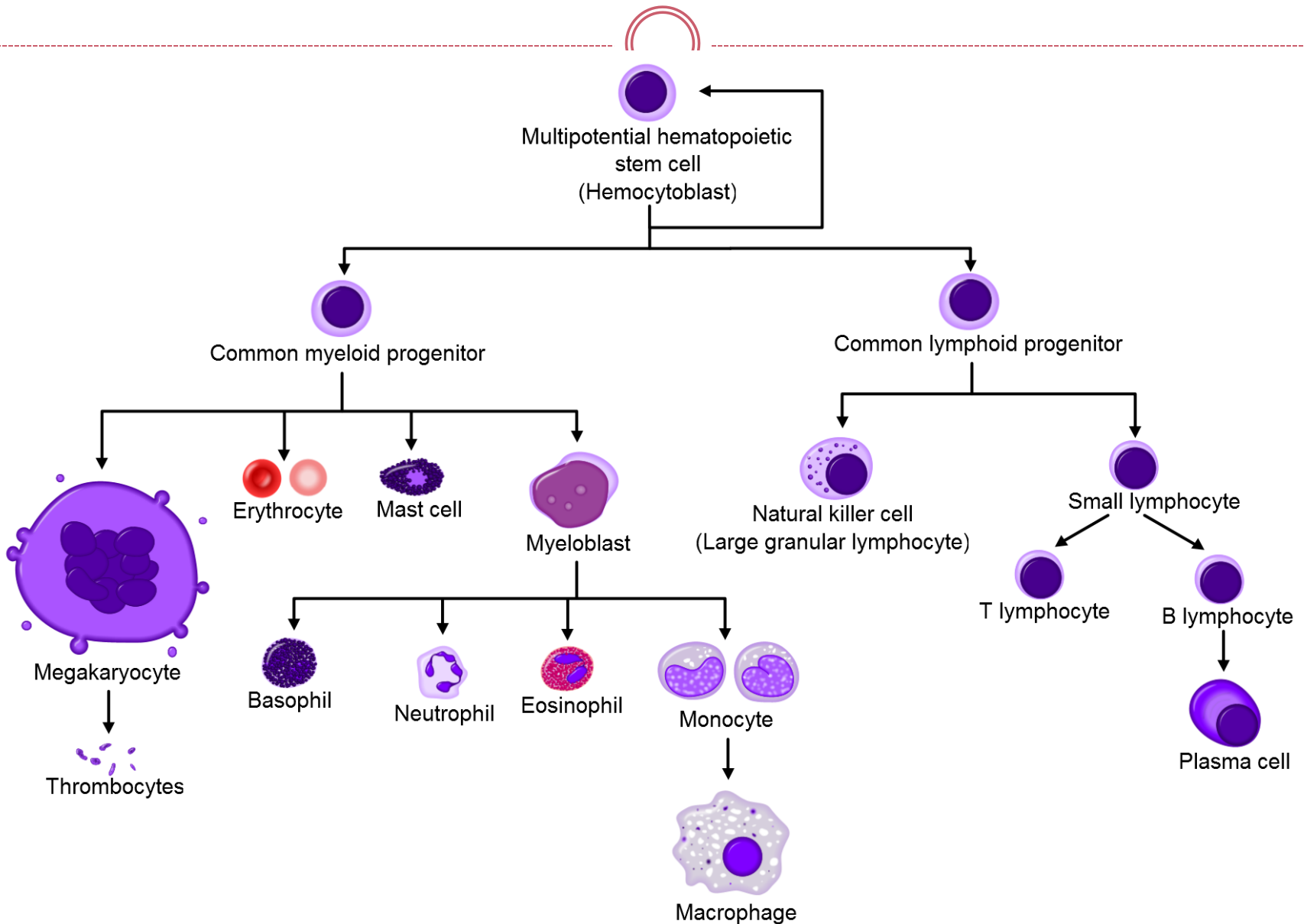
Cellular elements  
(45%)

RBCs  
(erythrocytes)

WBCs  
(leucocytes)

Platelets  
(thrombocytes)

# Normal hematopoiesis





# Hematopoesa = krvetvorba



- Krvetvorba představuje proces tvorby krvinek v krvetvorných orgánech
- **Prenatální** (předporodní)
- - *zárodečná* – **embryonální** (jsou položeny základy tkání a orgánů)
- - **fetální**- plodová (pokračuje vývoj orgánů až do porodu)
- **Postnatální** (poporodní)
- (liší se odlišnou krvetvorbou a místy tvorby krvinek)

# Hematopoesa = krvetvorba

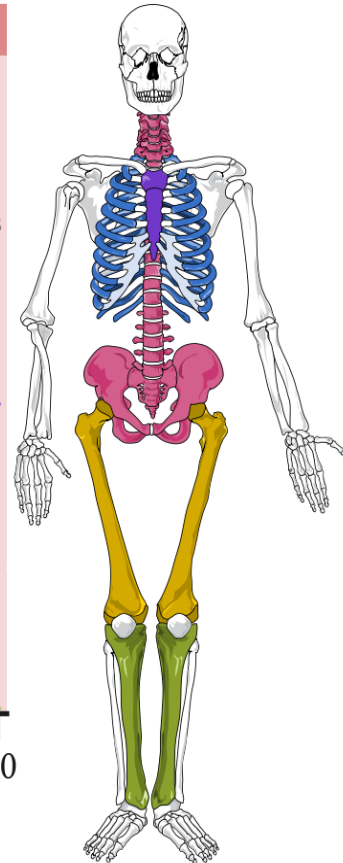
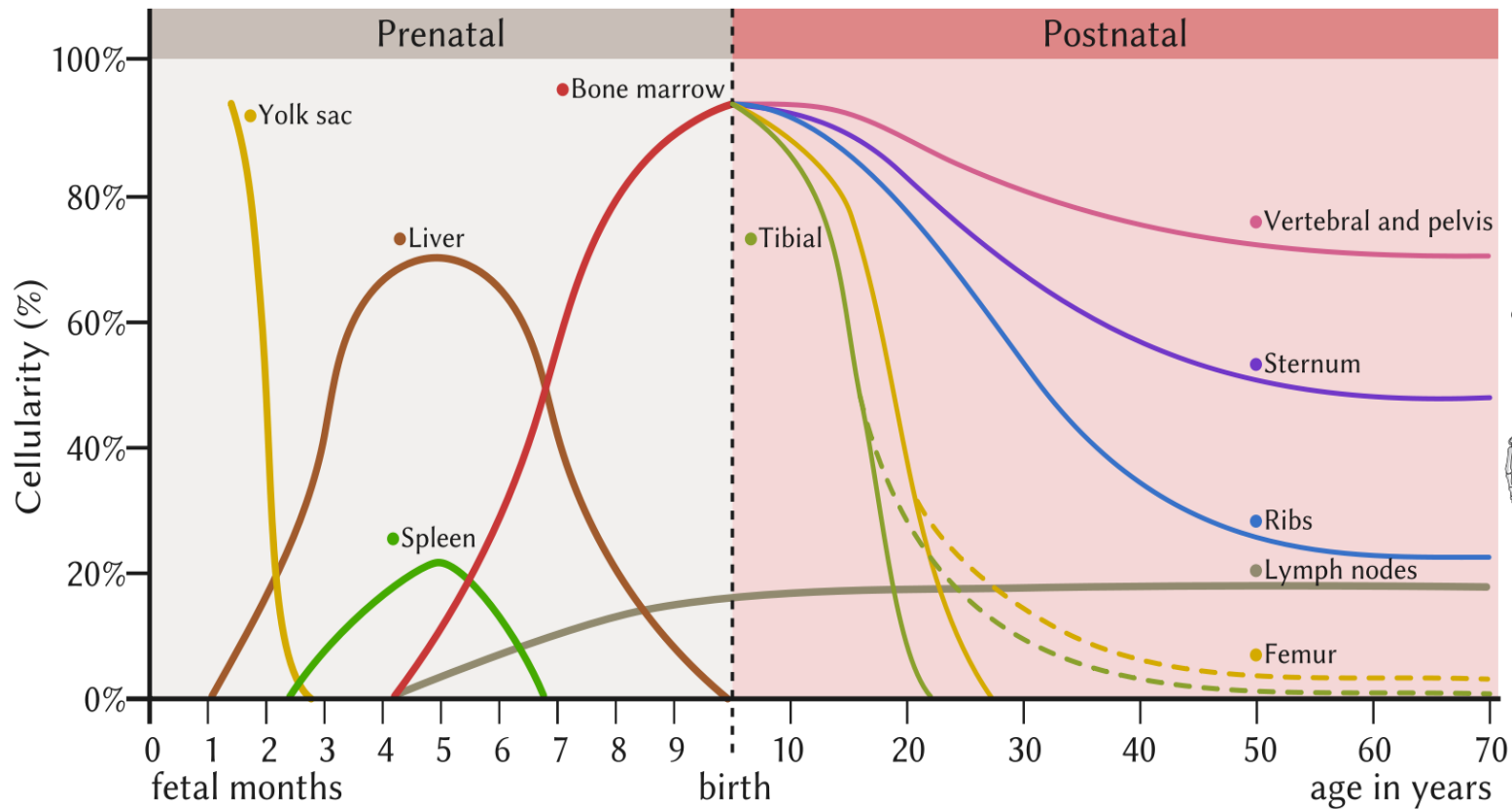


- Dospělý člověk produkuje  
 $4 - 5 \times 10^{11}$  hematopoetických buněk denně
- Vysoce regulovaný, vysoce responzivní systém

# Hematopoiesis



## HEMATOPOIESIS



# Prenatální krvetvorba



- Krvetvorba začíná již v raném období těhotenství - kolem 16. dne gestace v žloutkovém vaku
- Dělí se na 3 období:
  - mezoblastové- tvorba krevních elementů ve žloutkovém vaku
  - hepatolienální
  - medulární (dřeňové

# Mezoblastové období krvetvorby



- začátek mezi 14.-19. dnem nitroděložního života
- v krevních ostrůvcích žloutkového vaku
- síť primitivních buněk lemovaných endoteliálními buňkami (area vasculosa)
- první krevní buňky
- cévní systém i v embryu
- ve 4. týdnu se oba cévní systémy propojují

# Hemopoeza ve žloutkovém vaku



- je prakticky jen *erytroidní povahy*
- pluripotentní kmenové buňky
- první - mateřské buňky červených krvinek (primitivní velké erytroblasty)
- - po vytvoření primitivního cévního systému v embryu přestupují do krevního oběhu
- - buněčné jádro zůstává v těchto buňkách až do jejich zániku
- primitivní normoblasty – větší, podobné megaloblastům, obs. Hb Gower I, Gower II a Portland I vedle HbF a HbA

# Mezoblastové období krvetvorby



- trvá od 3. do 10. týdne nitroděložního života
- v 6. týdnu se tvoří základ brzlíku (thymu), který se rovněž osidluje kmenovými buňkami krvetvorby ...mateřské buňky lymfocytů

# Hepatolienální (jaterní) období



- po 6. týdnu se začínají tvořit křvetvorné buňky
- v mezenchymu mezi jaterními buňkami (mezenchym= pojivová tkáň)
- kromě *normoblastů* , které již vyzrávají v erytrocyty, se tvoří i mateřské buňky *bílých krvinek* a *krevních destiček*
- od 12. týdne- základy sleziny
- křvetvorná tkáň může představovat až 50% jaterního či slezinného parenchymu



# Hepatolienální období krvetvorby



- játra jsou hlavním místem krvetvorby až do poloviny zárodečného života
- trvá až do porodu

# Medulární (dřeňové) období krvetvorby



- od 20. týdne nitroděložního období
- *všechny druhy krvinek včetně granulocytů*
- *erythropoéza*-charakter normoblastů, erytrocyty-až 90% HbF
- *lymfocyty*- již v 11. týdnu v kostní dřeni- odtud mateřské buňky lymfocytů do lymfatických uzlin, jater, sleziny, lymfatických tkání trávicího ústrojí, mandlí aj.
- *megakaryocyty* jsou přítomny všude tam, kde se nachází krvetvorná tkáň

# Medulární období krvetvorby



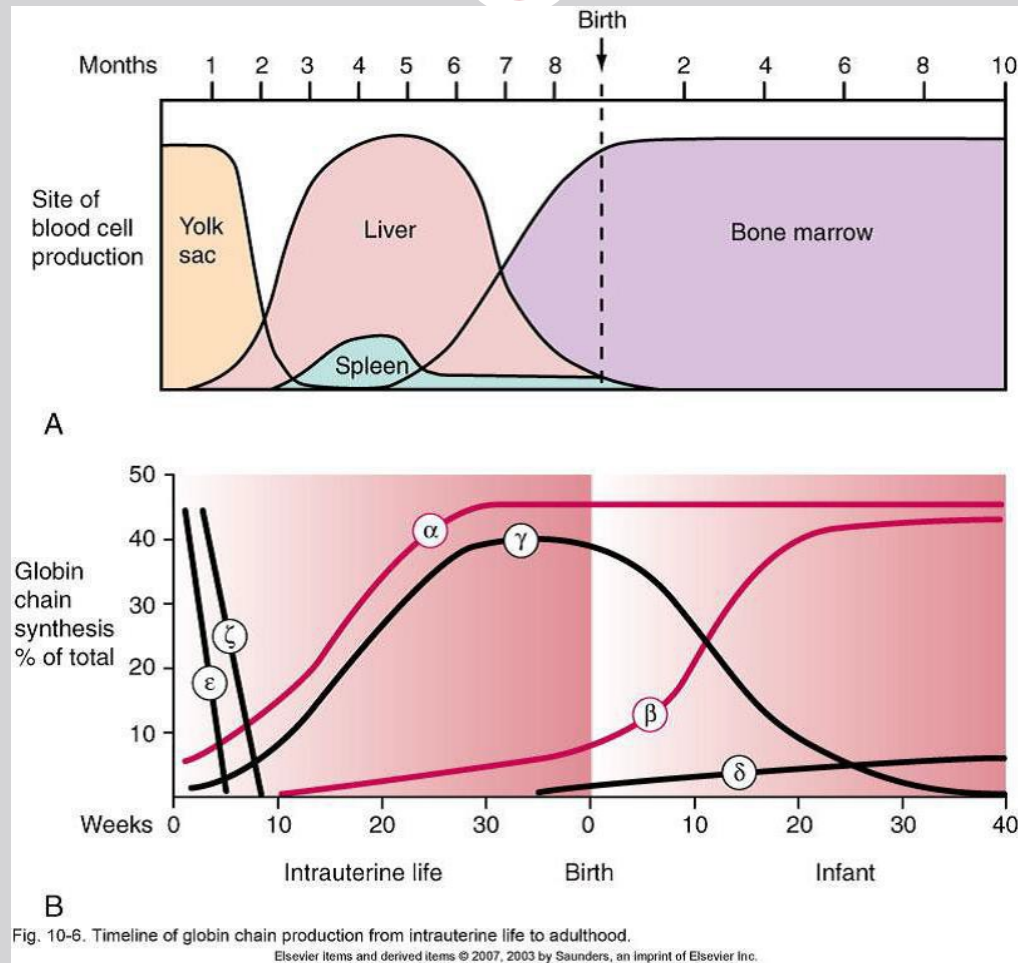
- se vzestupem dřevňové krvetvorby postupně zaniká mimodřevňová (extramedulární ) krvetvorba
- extramedulární krvetvorba se přestane projevovat ve 2.-3. týdnu po narození

# Postnatální krvetvorba



- za norm. okolností probíhá jen v kostní dřeni
- kostní dřeň je zdrojem všech druhů krvinek v cirkulující krvi (normálně produkuje přibližně 200 bilionů ery, 100 bilionů trombocytů a 60 bilionů neutrofilů každý den)
- část lymfocytů se tvoří i po narození nadále v lymfatické tkáni, monocyty a makrofágy i v jiných tkáních organismu

# Krvetvorba v různých obdobích vývoje



# Místa krvetvorby- souhrn



- Fetus- 0 - 2. měsíc- žloutkový vak
- 2.- 7. měsíc – játra, slezina
- 5.- 9. měsíc – kostní dřeň
- Dítě – kostní dřeň (prakticky všechny kosti)
- Dospělý – obratle, žebra, hrudní kost, kost křížová, pánev, konce kosti stehenní

# Místa tvorby krevních buněk v dospělosti



- Lymfocyty - lymfatické uzliny
- - jiné orgány s lymfatickou tkání
- (slezina, brzlík)
- - kostní dřeň
- Monocyty - kostní dřeň
- - lymfoidní tkáň
- Trombocyty - kostní dřeň
- - plíce (malá část)
- Granulocyty - kostní dřeň

# Extramedulární krvetvorba



- krvetvorba v jiných orgánech než v kostní dřeni (slezina, játra)
- při zvýšených nárocích na kostní dřeň (krvácení, nadměrný rozpad krvinek a nemoci krvetvorby)

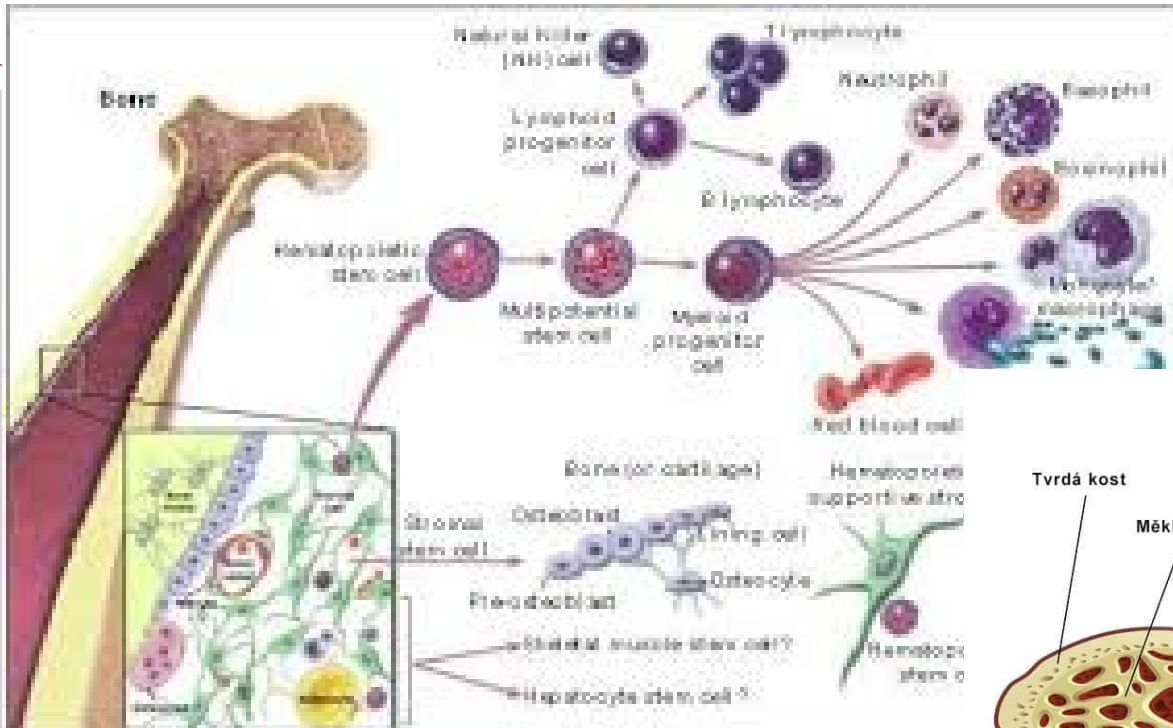


# Kostní dřeň

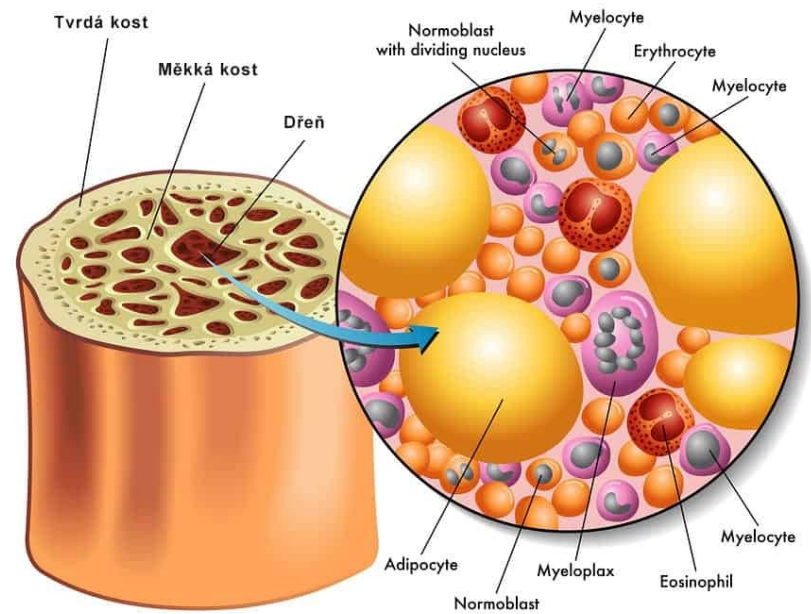


- jeden z největších orgánů v lidském těle
- tvoří 3,4-5,6% tělesné hmotnosti člověka (u dospělého jedince se jedná o 1600 -3700 g)
- po narození- *aktivní červená kostní dřeň* ve všech kostech
- po 4. roce se část krvetvorné tkáně nahrazuje tukovou tkání- *inaktivní tuková kostní dřeň*

# Kostní dřeň



## Buňky kostní dřeně



# Erytrocyty – červené krvinky



- kulovitý, na průřezu piškotovitý tvar (zvětšení plochy pro výměnu plynů)
- Žádné buněčné jádro ani organely
- **Funkce** přenos dýchacích plynů, které jsou uvnitř buňky vázány na hemoglobin
- transport kyslíku z plic k tkáním, oxidu uhličitého z tkání do plic a pryč z těla

# Trombocyty



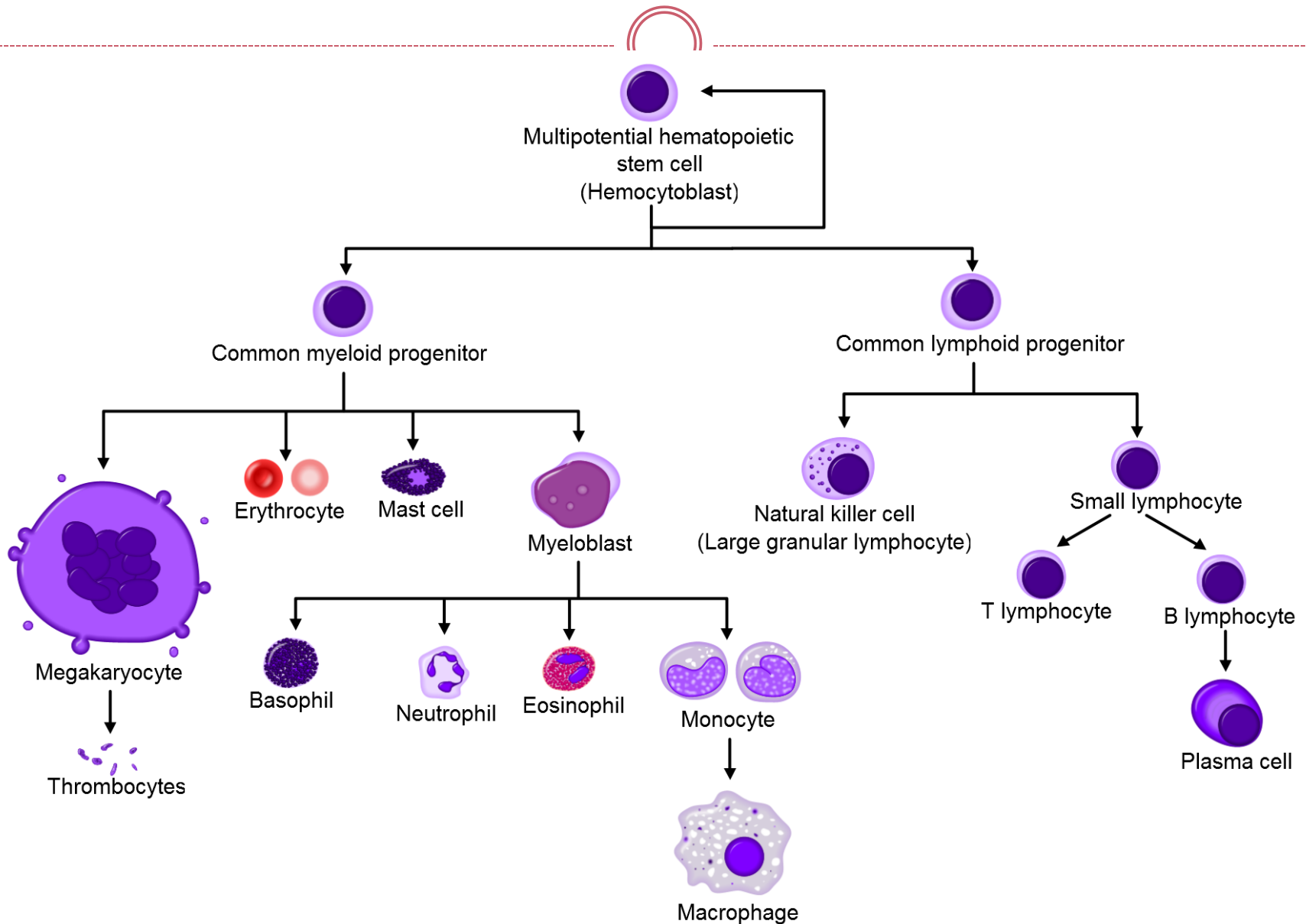
- drobné buňky oválného tvaru s výběžky a panožkami, neobsahují jádro, 4 dny přežívají
- vznikají fragmentací cytoplasmy obrovských buněk megakaryocytů
  - **Funkce**
  - trombocyty mají schopnost přilnavosti a shlukování se
  - podílí se na procesu srážení krve (**koagulace**), při každém poranění krevní cévy
  - umožňují tvorbu uzávěru (trombu), který brání větším ztrátám krve

# Leukocyty



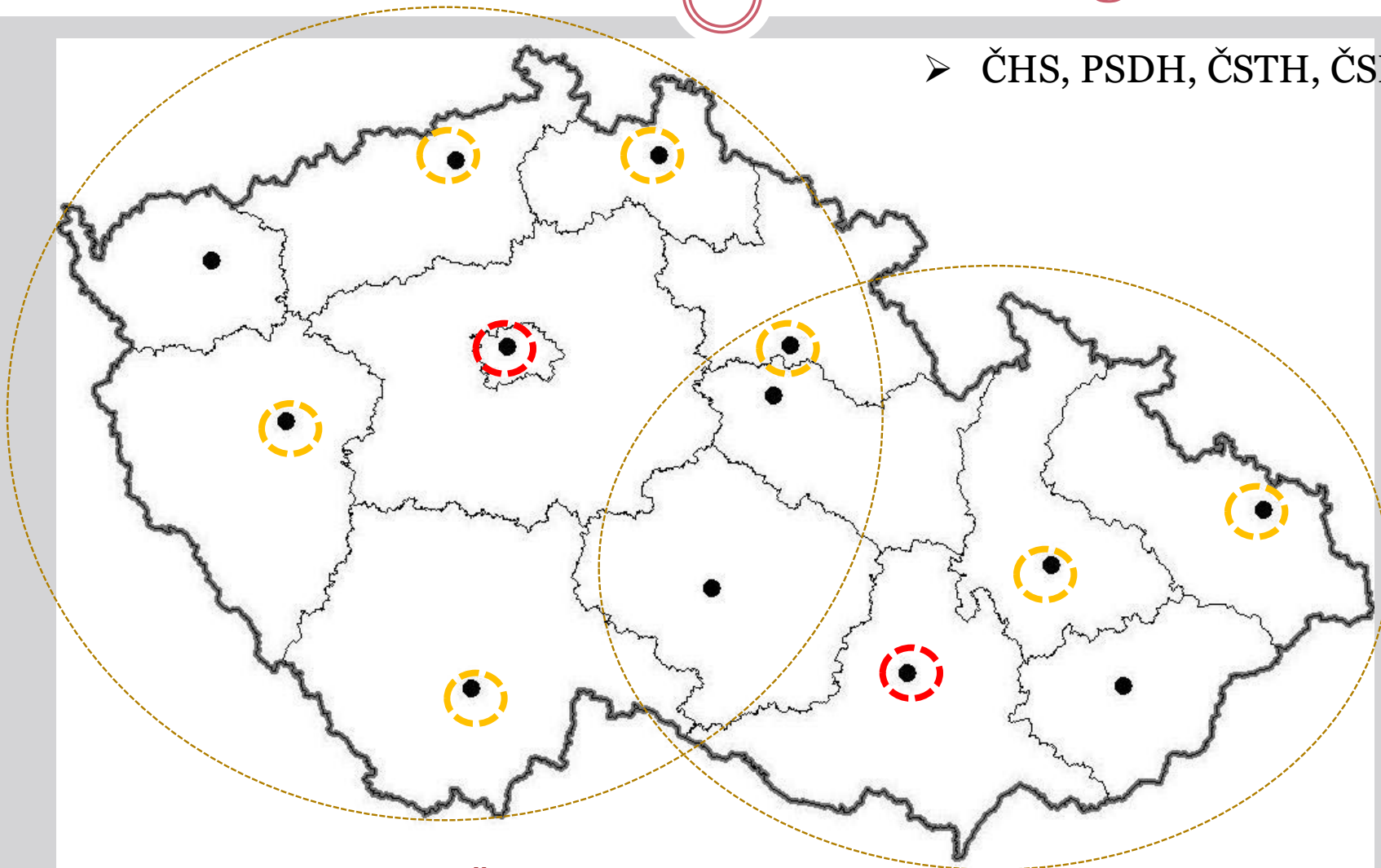
- souhrnný termín označující krevní buňky, které mají ve srovnání s červenými krvinkami **světlejší barvu** a obsahují **jádro**
- Rozdělení podle velikosti, tvaru jádra a funkce
- Buňky se schopností adheze, diapedézy a fagocytózy
- jsou součástí imunitního systému, podílejí se na obraných reakcích organismu,
- množují se při infekcích a zánětech

# Normální hematopoeza



# Pracoviště dětské onkologické v ČR

➤ ČHS, PSDH, ČSTH, ČSH



na 10 000 000 obyvatel ČR

Název vyšetření	Výsledek	Jednotky	Referenční interval	Hodnocení
-----				
1111 Retikul. Sysmex				
528 Retikulocyty	0.55 %		( 0.50... 1.50	(x..)
527 Retikulocyty	27.50 x10 <sup>9</sup> /l	9/l	( 25.00... 75.00	(x..)
1002 IRF	2.30 %		( 2.10... 13.80	(x..)
1003 LFR	97.70 %		( 87.80... 98.60	(..x)
1004 MFR	1.90 %		( 2.40... 12.50	VL x<.(...)
1005 HFR	0.40 %		( 0.00... 2.00	(x..)
1114 KO+DIF Sysmex				
501 WBC	5.25 x10 <sup>9</sup> /l	9/l	( 4.00... 10.00	(.x.)
502 RBC	5.00 x10 <sup>12</sup> /l	12/l	( 4.30... 5.50	(.x.)
503 HGB	155.00 g/l		( 130.00... 165.00	(.x.)
504 HCT	0.43 l/l		( 0.36... 0.47	(.x.)
505 MCV	85.00 fl		( 79.00... 91.00	(.x.)
506 PLT	212.00 x10 <sup>9</sup> /l	9/l	( 130.00... 440.00	(.x.)
507 MCH	31.00 pg		( 26.00... 32.00	(..x)
508 MCHC	365.00 g/l		( 320.00... 370.00	(..x)
509 RDW	12.90 %		( 10.00... 15.20	(.x.)
510 MPV	10.70 fl		( 7.80... 11.00	(..x)
511 PCT	2.30 ml/l		( 1.21... 3.50	(.x.)
1001 PDW	11.8 fl		( 9.0... 17.0	(.x.)
525 Dif. analyzator				
518 NEU	45.70 %		( 50.00... 70.00	VL x<.(...)
519 LYM	40.80 %		( 20.00... 40.00	VH (...).>x
520 MONO	9.50 %		( 2.00... 12.00	(.x.)
521 EOS	3.40 %		( 0.00... 5.00	(.x.)
522 BASO	0.60 %		( 0.00... 1.00	(.x.)
513 NEU	2.40 x10 <sup>9</sup> /l	9/l	( 2.00... 7.00	(x..)

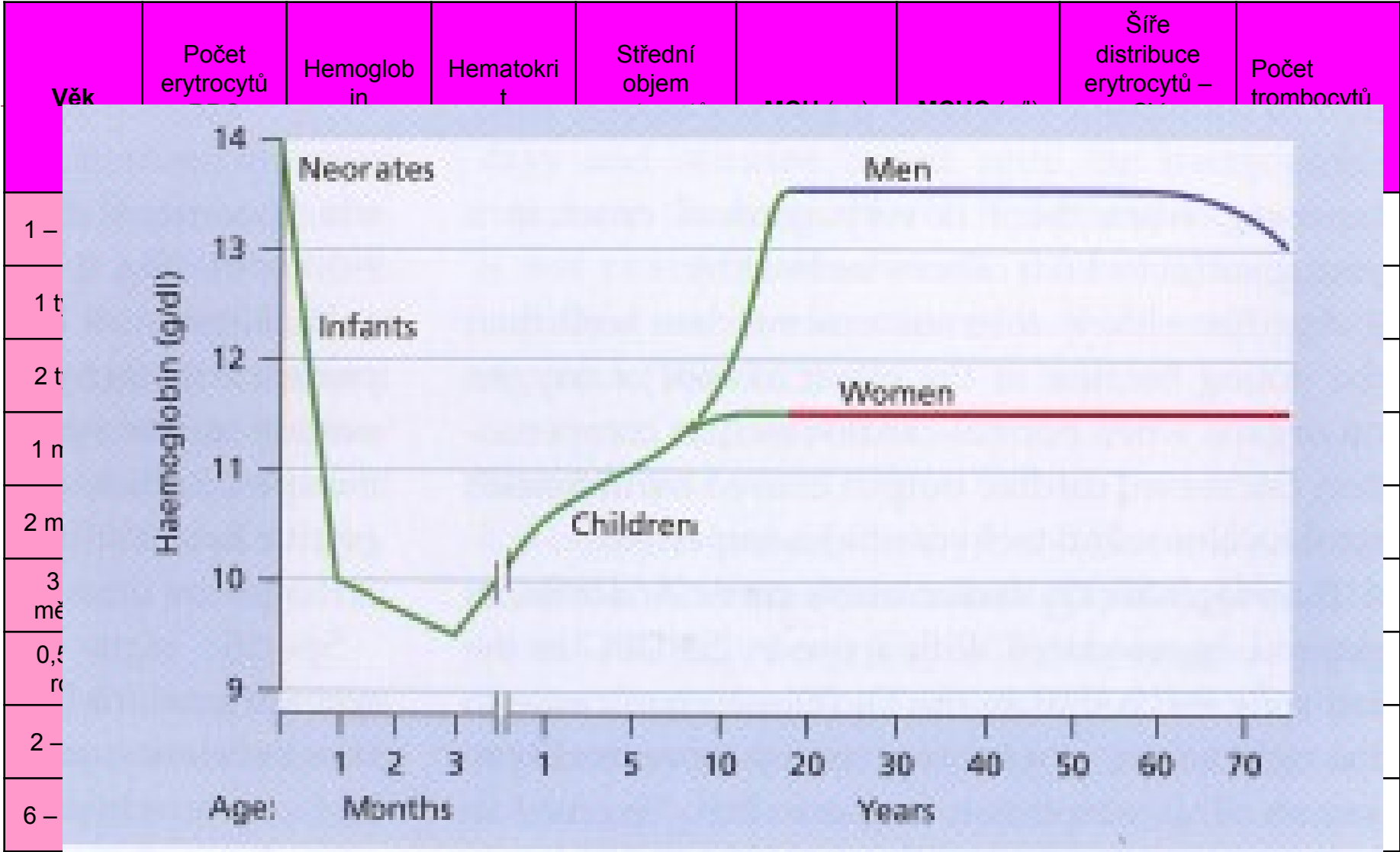


**Normy krevní obraz: věk 15 - 100 let**

Parametry KO - analyzátor	Jednotky	Ženy	Muži
Leukocyty - počet (WBC)	10 <sup>9</sup> /l	4,0 - 10,0	
Erytrocyty - počet (RBC)	10 <sup>12</sup> /l	3,80 - 5,20	4,00 - 5,80
Hemoglobin - koncentrace (HGB)	g/l	120 - 160	135-175
Hematokrit (HCT)	l/l	0,350 - 0,470	0,400 - 0,500
Střední objem erytrocytů (MCV)	fl	82,0 - 98,0	
Střední množství hemoglobinu v erytrocytu (MCH)	pg	28 - 34	
Trombocyty - počet (PLT)	10 <sup>9</sup> /l	150 - 400	
Retikulocyty - relativní počet (RET)	%	0,5 - 2,5	
Parametry DIF - analyzátor	Jednotky	Ženy	Muži
Neutrofilly	%	45,0 - 70,0	
Lymfocyty	%	20,0 - 45,0	
Monocyty	%	2,0 - 12,0	
Eozinofily	%	0,0 - 5,0	
Bazofily	%	0,0 - 2,0	
Neutrofilly	10 <sup>9</sup> /l	2,00 - 7,00	
Lymfocyty	10 <sup>9</sup> /l	0,80 - 4,00	
Monocyty	10 <sup>9</sup> /l	0,08 - 1,20	
Eozinofily	10 <sup>9</sup> /l	0,00 - 0,50	
Bazofily	10 <sup>9</sup> /l	0,00 - 0,20	
Parametry DIF - mikroskop	Jednotky	Ženy	Muži
Neutrofilní segmenty	%	47 - 70	
Neutrofilní tyče	%	0 - 4	
Lymfocyty	%	20 - 45	
Monocyty	%	2 - 10	
Eozinofily	%	0 - 5	
Bazofily	%	0 - 1	

# ČERVENÝ KREVŇÍ OBRAZ + TROMBOCYTY

Referenční rozmezí u zdravé populace s ohledem na věk (Nathan & Oskis Hematology of Infancy & Childhood, 5th Edition, 1998)



Věk	Počet erytrocytů	Hemoglobin	Hematokrit	Střední objem	MCV (%)	MCV (%)	Šíře distribuce erytrocytů -	Počet trombocytů
12 – 15 let	4,1 – 5,1	120 – 160	0,36 – 0,46	78 – 102	25 – 35	310 – 370	11,5 – 14,5	150 – 450
	4,5 – 5,3	130 – 160	0,37 – 0,49	78 – 98	25 – 35	310 – 370		

## Anémie - definice

- **snížení hemoglobinu** (může být i snížení hematokritu a počtu erytrocytů) **pod normu pro daný věk a pohlaví**

# Anemický syndrom

- zejména při rychlém vzniku anemie
- bledost pokožky a sliznic
- zvýšená únavnost, spavost X excitace
- klidová tachykardie, systolický šelest, dušnost
- nevykonnost, bolesti hlavy
- neprospívání
- nechutenství, trávicí potíže, bolesti břicha, zácpa
- **Další specifické příznaky:**
- angulární stomatitida, atrofie jazyka, neurologické příznaky (B12)
- ikterus, cholelitiáza, splenomegalie (hemolytické anémie)

# Anémie u dítěte (snížený Hb pod věkovou normu ± klinické potíže)

pozitivní rodinná anamnéza, kompatibilní klinický obraz

Ano: zaměřit vyšetření cíleně k vyloučení stejného typu anémie

Ne: kontrola KO včetně stanovení MCV, MCH, retikulocytů

Mikrocytární anémie

metabolismus železa,  
efo hb

nízké železo, vysoký  
ferritin: anémie  
chronických  
onemocnění

zvýšený hb A2, hbF,  
terčovité erythrocyty:  
beta thalasemie  
otrava olovem

nízké železo i ferritin:  
sideropenická anemie

zvýšené ztráty  
GIT krvácení  
hematurie  
hypermenorrhagie

snížený  
přísun  
snížené  
vstřebávání  
celiakie, jiné  
MAS

zvýšená potřeba  
prematuration  
dospívání  
gravidita  
léčba EPO

útlumové stavy:  
aplastická anemie  
tranzitorní  
erythroblastopenie  
dětí  
anemie chronických  
onemocnění  
choroby štítné žlázy  
renální choroby

Normocytmární anémie

retikulocyty

nízké, normální vysoké

testy na hemolýzu –  
bili, LDH, haptoglobin,  
PAT, morfologie ery  
negativní pozitivní

akutní  
posthemoragická  
anemie  
restituce po  
přechodném  
útlumu (virózy)

pozitivní PAT, sférocyty,  
NRBC: AIHA  
negativní PAT, sférocyty  
sníž. EMA,  
splenomegalie:  
hereditární sferycytoza  
negativní PAT, ovalocyty:  
hereditární ovalocytóza  
schistocyty: MAHA –  
HUS, TTP, DIC, ...  
srpkovité erythrocyty:  
srpkovitá anemie  
léky, infekce, transfúze:  
sekundární hemolytická  
anemie  
hemoglobinurie, snížení  
CD55.59: PNH

Makrocytmární anémie

megaloblastové nemegaloblastové

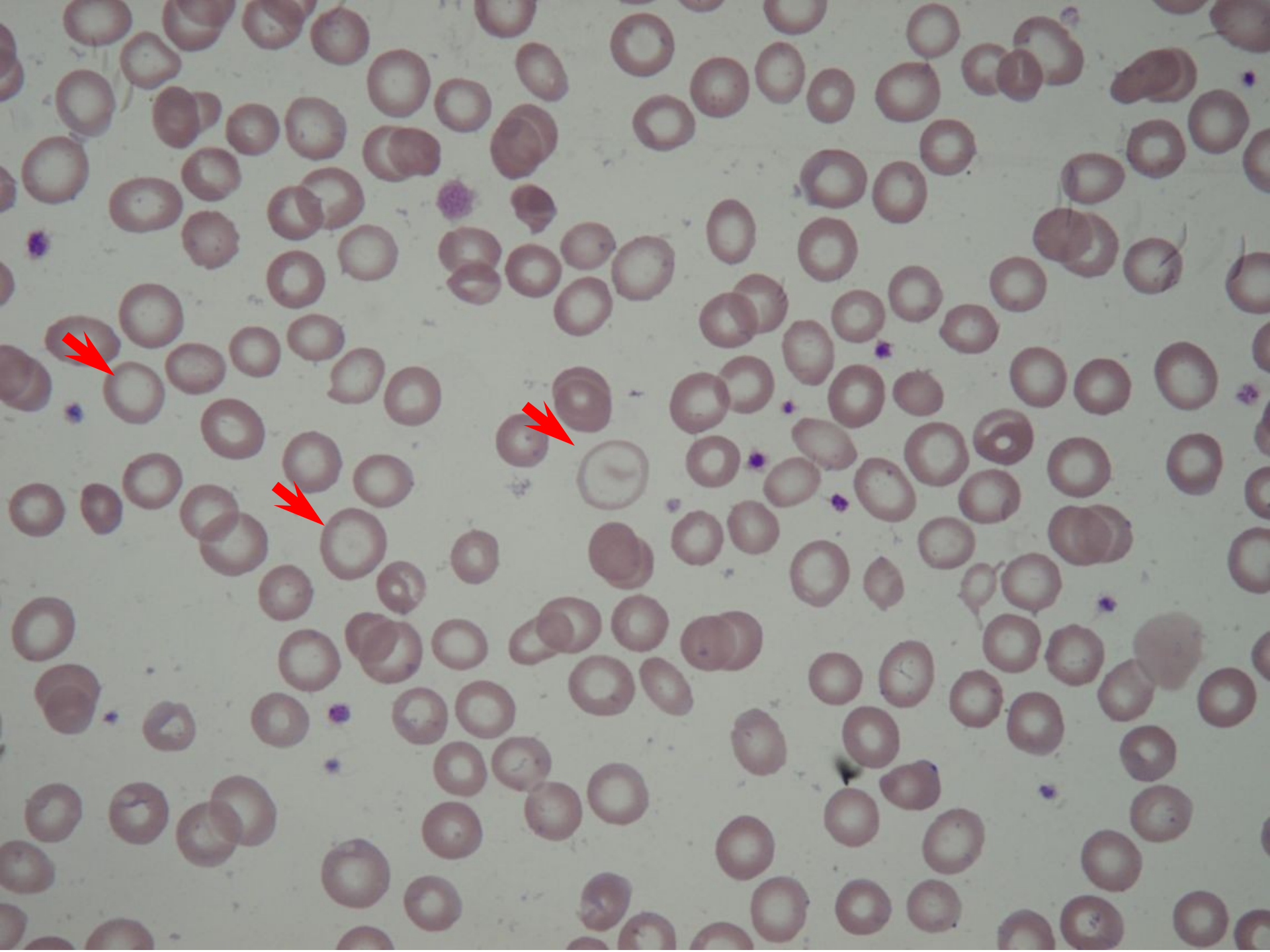
snížené  
foláty/vitB12:  
nutriční deficit,  
porucha  
vstřebávání

normální  
foláty/vitB12:  
MDS-RC  
aplastická anemie  
Fanconiho  
anemie  
další

hemolýza  
(retikulocytóza)  
jaterní choroby  
alkohol  
hypotyreóza  
krevní ztráty  
léky  
anemie Diamond  
Blackfan  
kongenitální  
dyserythropoetická  
anemie I, III

# Sideropenická anémie

- absolutně nejčastější anémie, nejen u dětí
- nedostatečný přísun, zvýšená spotřeba, zvýšené ztráty
- mikrocytární hypochromní anémie, bez retikulocytózy, s anizocytózou, trombocytózou, snížením železa i jeho zásob, zvýšení solubilního transferinového receptoru
- kojenci (strava, časté infekty)
- předškolní děti (četné infekty, překryv s ACHCH)
- dospívající, zejména dívky (dietní zvyklosti, růstový spurt, menstruační ztráty)



# Sideropenická anémie

- určení příčiny negativní bilance železa, její odstranění
- substituce vhodného přípravku železa, vitamínů (B6, C)
- **léčebná dávka 5-6 mg Fe/kg/den 1-3 m**
- doplnění zásob železa **2-3 mg Fe/kg/d** ještě alespoň 3 měsíce

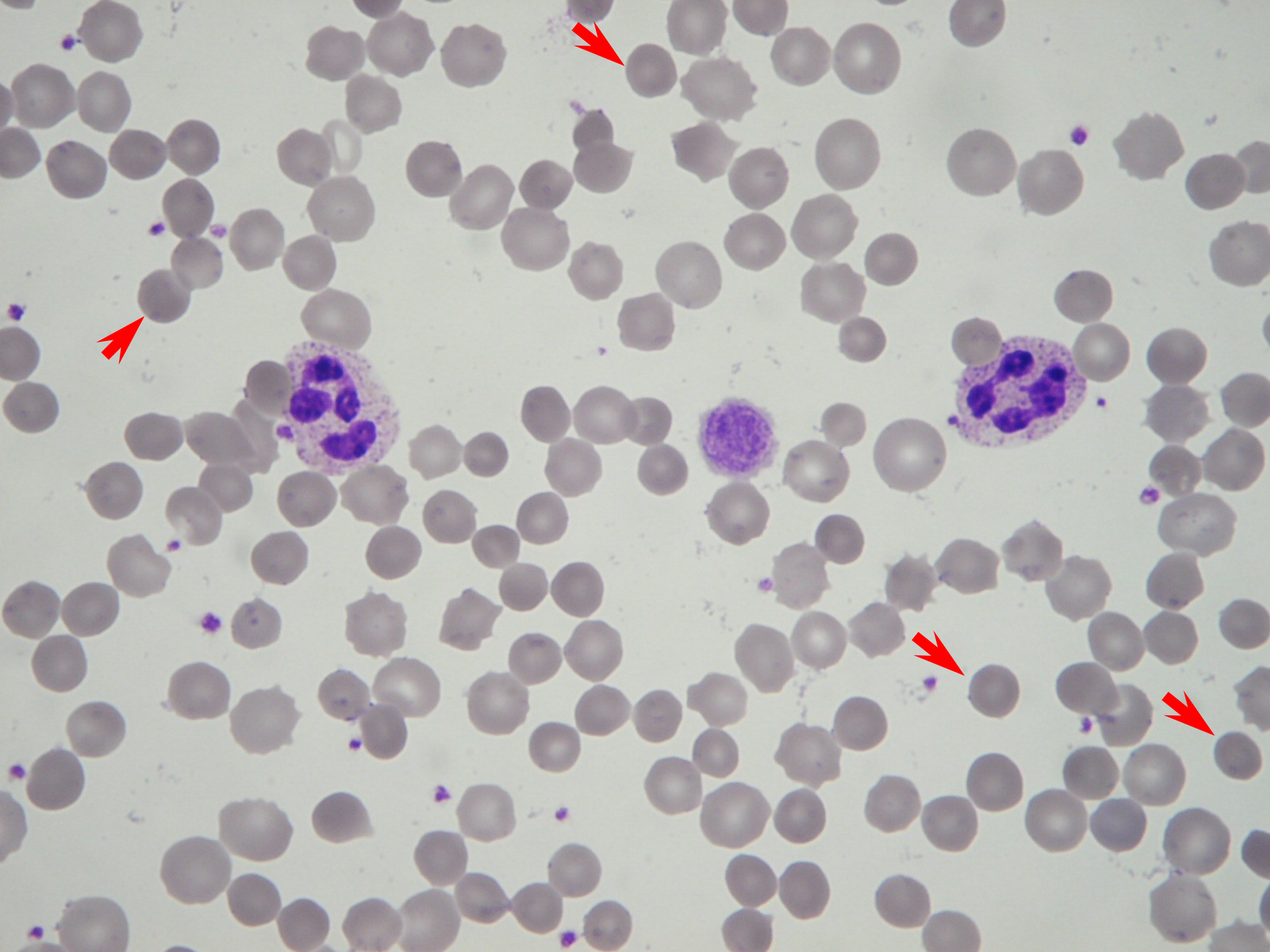


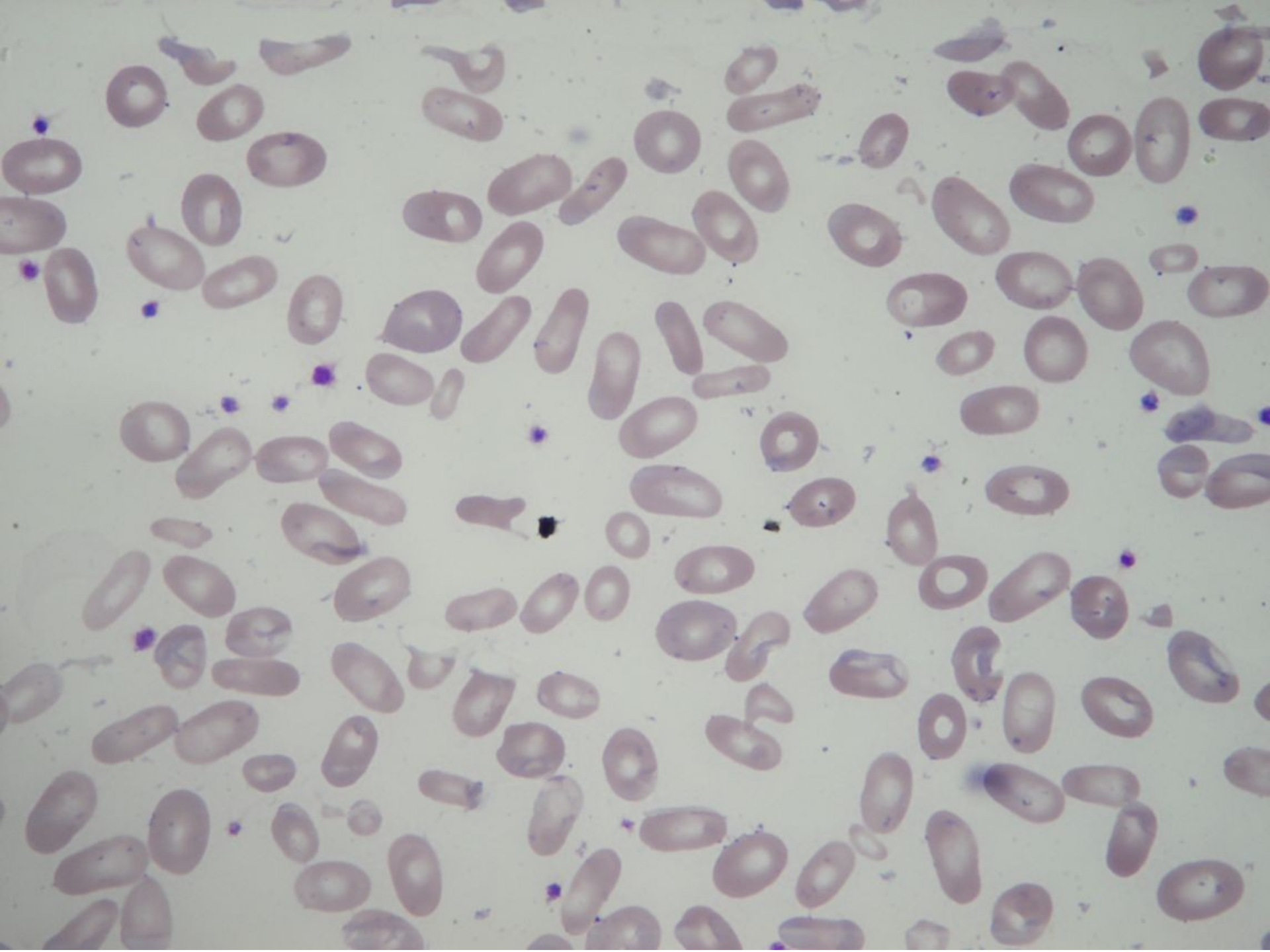
# Anémie chronických chorob (ACD)

- u chronických zánětlivých stavů a malignit, často i hemolytická složka
- anémie mikrocytární, hypochromní, bez retikulocytózy, nízké sérové železo, normální nebo zvýšený ferritin, zvýšený hepcidin, nezvýšený erytropoetin
- zaměnitelná se sideropenickou anemií, s kterou má i častý překryv, substituce železem nevede k úpravě KO
- nutno léčit základní onemocnění

# Hereditární sférocytóza (HS)

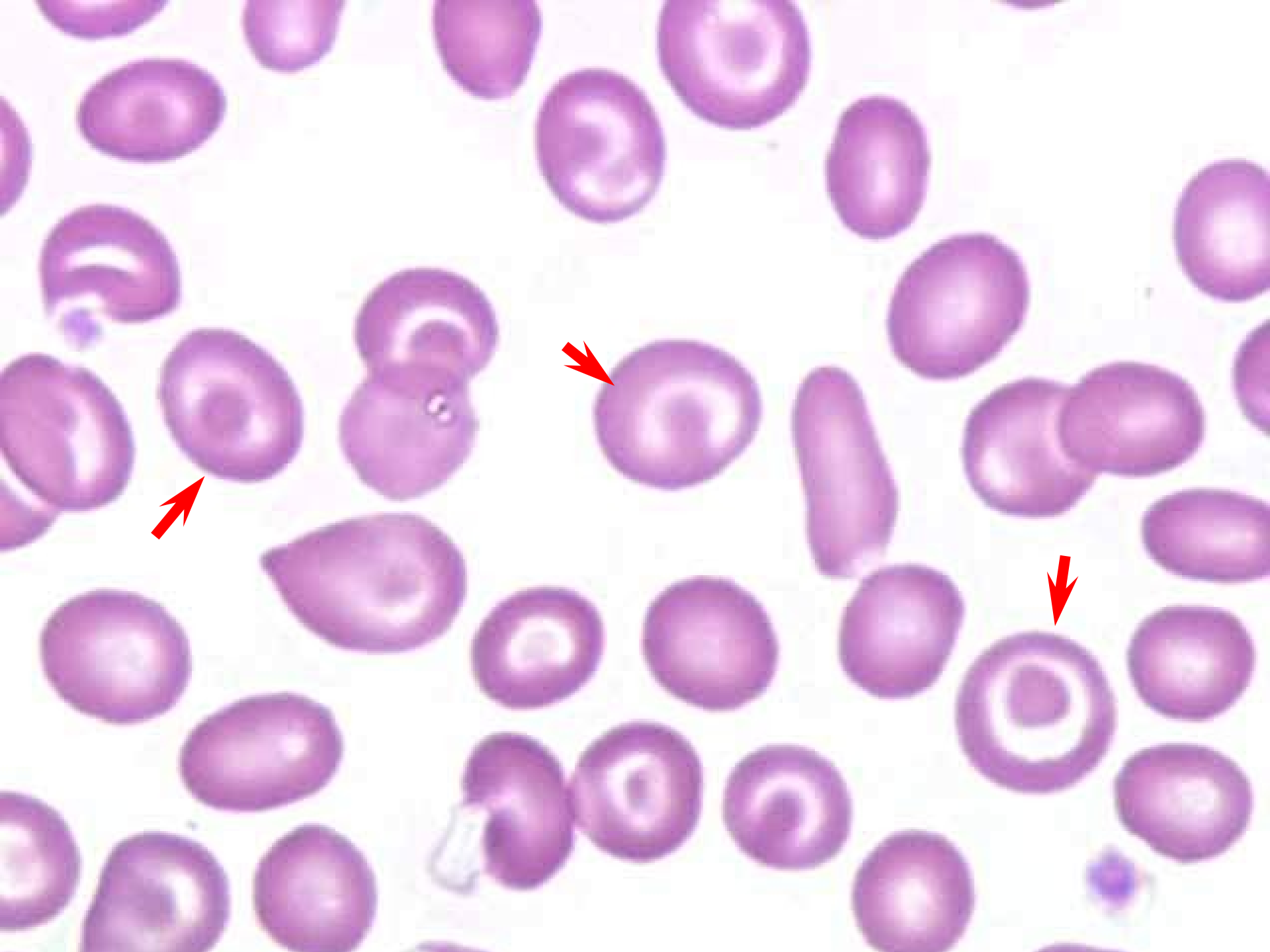
- nejčastější vrozená hemolytická anémie v ČR
- AD defekt membránových bílkovin erytrocytu
- hyperbilirubinemie, retikulocytoza, normocytární normochromní anemie, sférocyty, polychromázie, zvýšená kryohemolýza, snížená vazba EMA na erytrocyty (FCM)
- zvýšená destrukce ve slezině, splenomegalie a cholelitiáza
- hemolytické, aplastické krize





## Beta thalasemie

- porucha syntézy beta řetězců hemoglobinu
- u nás heterozygotní formy s mírným průběhem (minor)
- výrazně mikrocytární hypochromní anémie, retikulocytóza, terčovité erytrocyty, bez sideropenie, zvýšený hb F a hb A<sub>2</sub>, mírná splenomegalie
- chronická kompenzovaná hemolýza, bez nutnosti opakovaných transfuzí

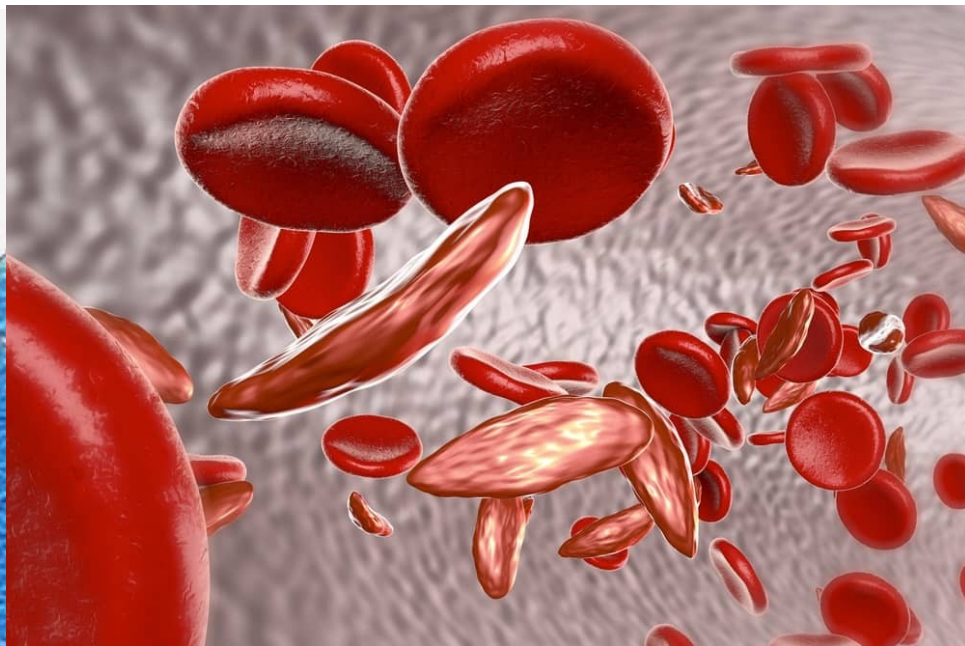
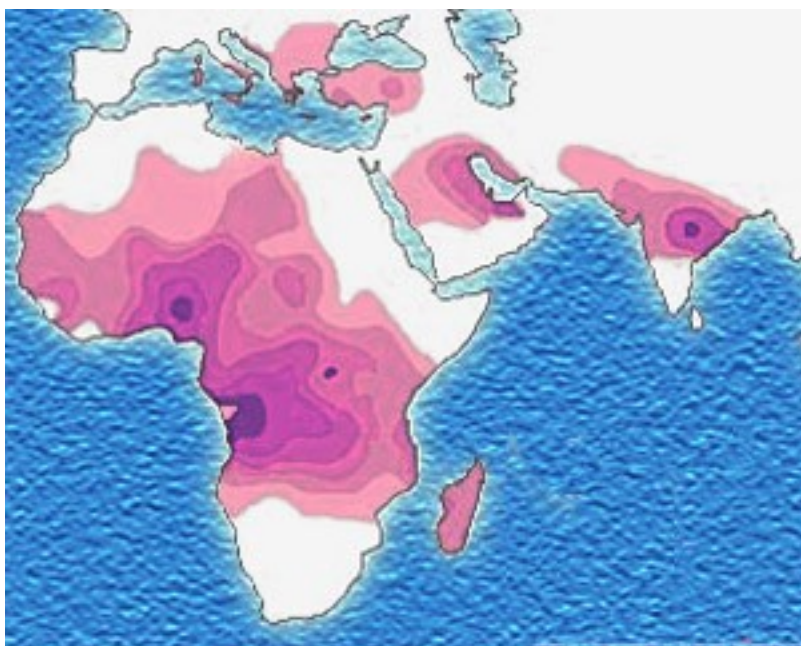


# Srpkovitá anemie

**Autozomálně recesivní dědičné onemocnění** ze skupiny hemoglobinopatií. Projevuje se především změnou tvaru červených krvinek (erytrocytů) z promáčknutých piškotů na protažené srpky, která je způsobena mutací genu pro hemoglobin.

Toto onemocnění poprvé **roku 1910 objevil a popsal James B. Herrick**, který při pozorování krve černošského dítěte viděl, že jeho červené krvinky mají zvláštní srpkovitý tvar

V případě, že je člověk nositelem jednoho zdravého genu a jednoho genu HbS (heterozygot), **jedná se o přenašeče**, který obvykle nemá žádné zdravotní potíže a předává mutaci dalším generacím



# Další anémie

## • vrozené

- kongenitální dyserythropoetické anémie (CDA)
- Diamond-Blackfan anémie
- Fanconiho anémie
- hemoglobinopatie
  - ✦ thalasémie, srpkovitá anemie
- enzymopatie
  - ✦ deficit PK a G6PD

## • získané

- MAHA
- AIHA
- MDS RA, SAA, PNH

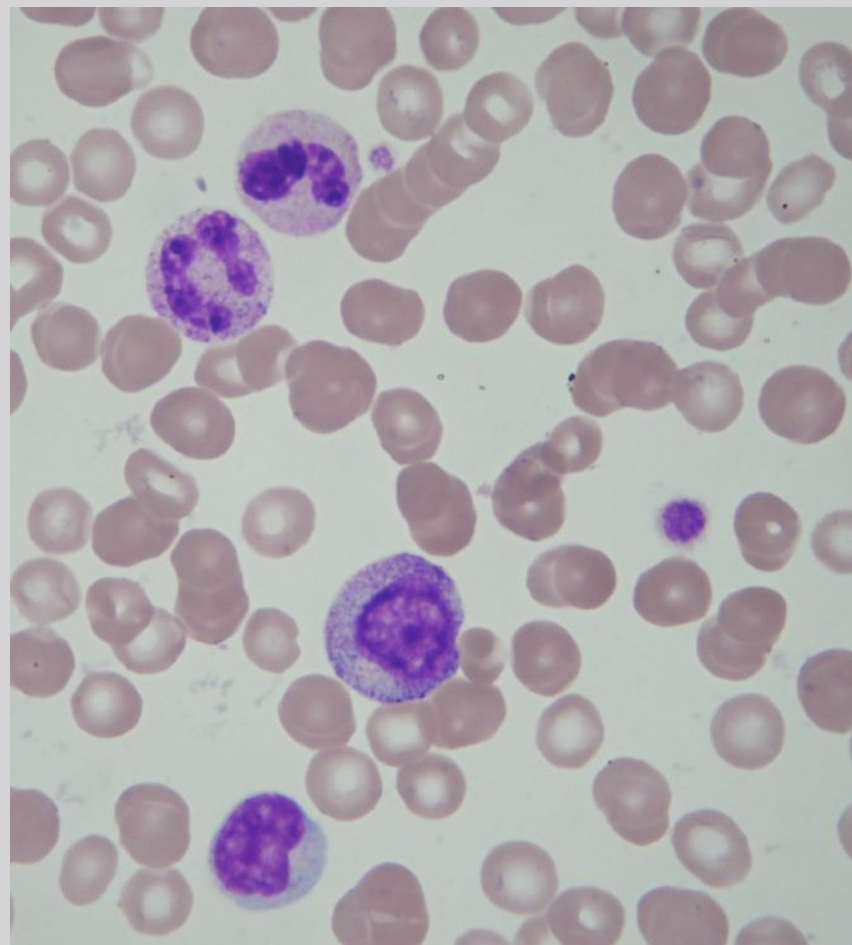
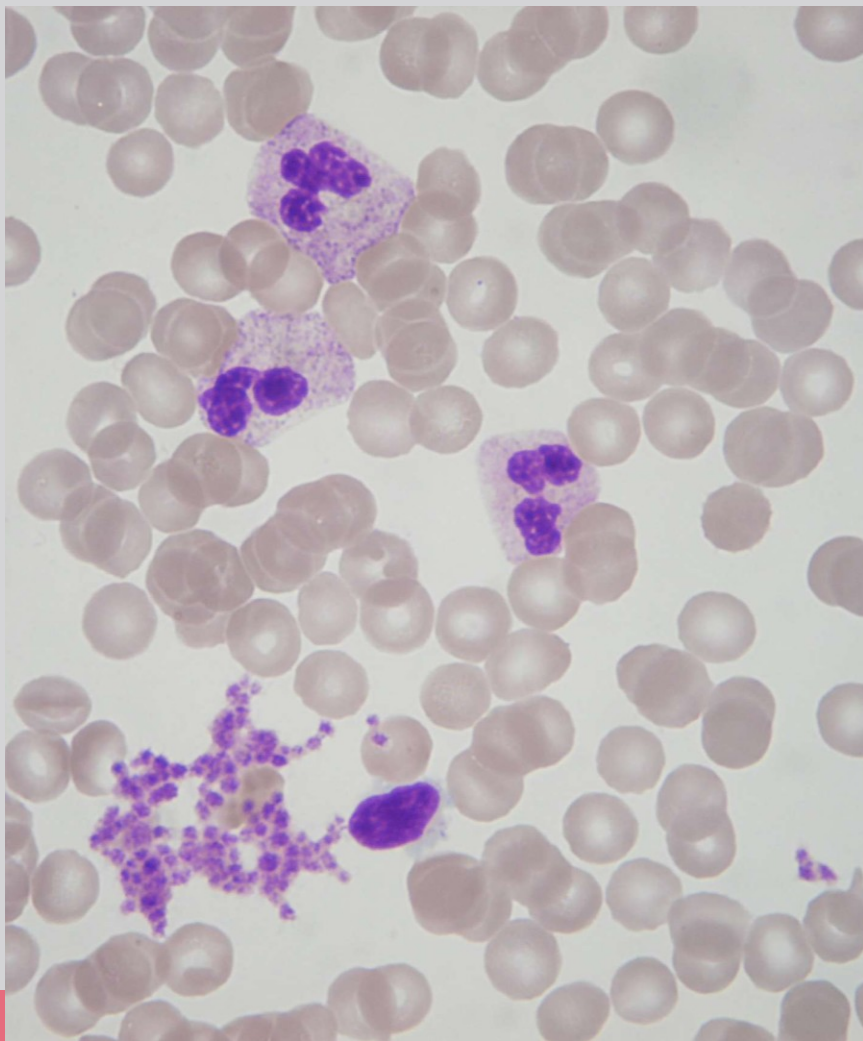


# REFERENČNÍ ROZMEZÍ (MANUAL DIFFERENTIAL): PEDIATRIE

(Procentuální hodnoty)

Věk	Leukocyty – počet WBC (10 <sup>9</sup> /l)	Neutrofilní segmenty NEUT (%)	Neutrofilní tyče BAND (%)	Lymfocyty LYMP (%)	Monocyty MONO (%)	Eosinofily EOS (%)	Basofily BASO (%)
Při narození	9.0 - 30.0	51 - 71	0 - 4	21 - 41	2 - 10	0 - 4	0 - 2
12 hodin	13.0 - 38	58 - 78	0 - 4	16 - 32	1 - 9	0 - 4	0 - 2
24 hodin	9.4 - 34.0	51 - 71	0 - 4	21 - 41	2 - 10	0 - 4	0 - 2
2-7 dní	5.0 - 21.0	35 - 55	0 - 4	31 - 51	3 - 15	0- 8	0 - 2
8-14 dní	5.0 - 20.0	30 - 50	0 - 4	38 - 58	3 - 15	0 - 7	0 - 2
15-30 dní	5.0 - 19.5	25 - 45	0 - 4	46 - 66	1 - 13	0 - 7	0 - 2
1-6 měsíců	5.0 - 19.5	22 - 45	0 - 4	46 - 71	1 - 13	0 - 7	0 - 2
0.5-1 rok	6.0 - 17.5	21 - 42	0 - 4	51 - 71	1 - 9	0 - 7	0 - 2
1-2 roky	6.0 - 17.5	21 - 43	0 - 4	49 - 71	1 - 9	0 - 7	0 - 2
2-4 roky	5.5 - 17.0	23 - 52	0 - 4	40 - 69	1 - 9	0 - 7	0 - 2
4-6 let	5.0 - 15.5	32 - 61	0 - 4	32 - 60	1 - 9	0 - 7	0 - 2
6-8 let	4.5 - 14.5	41 - 63	0 - 4	29 - 52	0 - 9	0 - 7	0 - 2
8-10 let	4.5 - 13.5	43 - 64	0 - 4	28 - 49	0 - 8	0 - 4	0 - 2
10-15 let	4.5 - 13.5	44 - 67	0 - 4	25 - 48	0 - 9	0 - 7	0 - 2

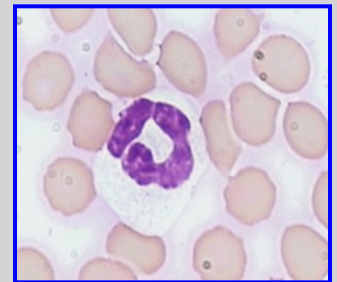
# Neutrofilní granulocyty



# Leukocytoza + neutrofilie

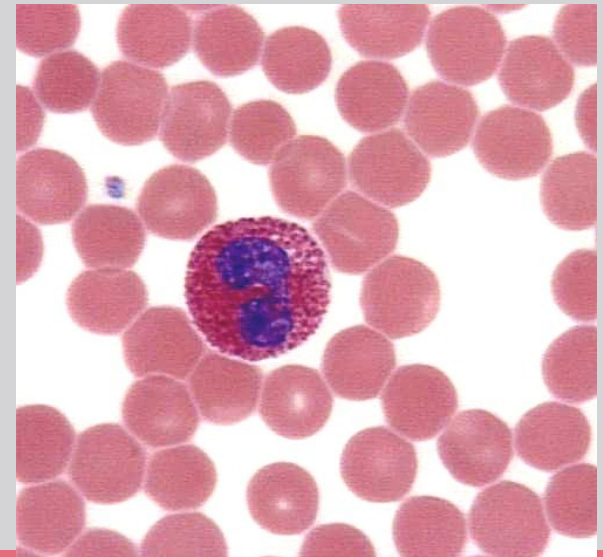
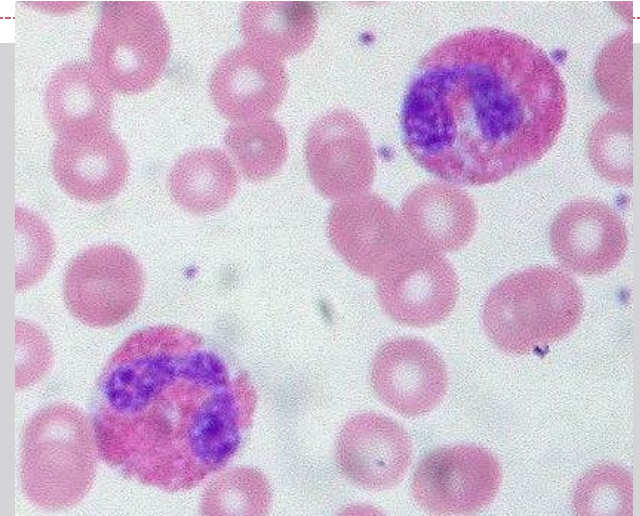


- infekce
  - bakteriální infekce, parazitární, mykotické
  - virová infekce s bakteriální superinfekcí
- záněty
  - autoimunitní onemocnění, kortikoidy
- myeloproliferace
- paraneoplasticky
- trauma, operace, popálení, emoce
- chronická idiopatická leukocytoza



# Leukocytoza + eosinofilie

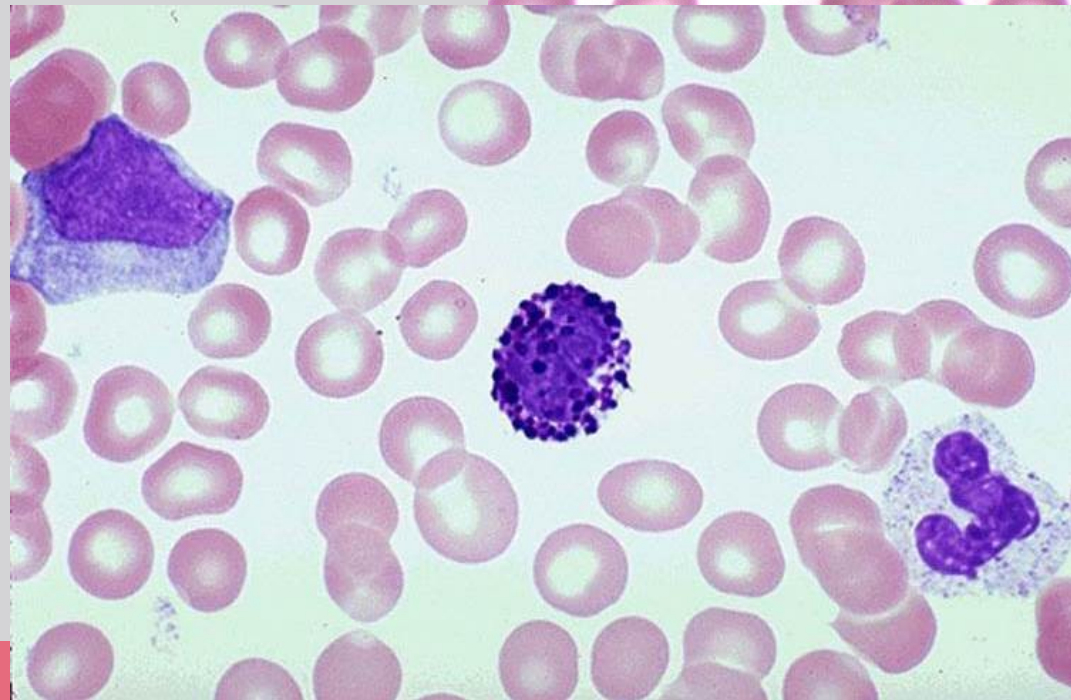
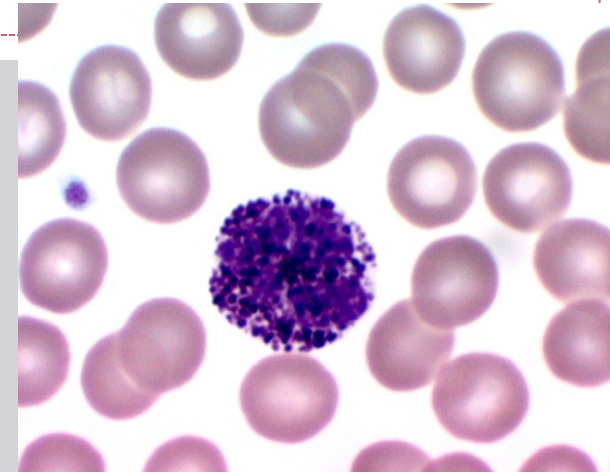
- AEC > 0,45 (> 1,5) (> 5)
- alergie
- dermatitidy
  - atopické, psoriáza, ichtióza...
- paraziti
  - červi, skabies, toxoplazmoza...
- malignity
  - M. Hodgkin, NHL
  - myeloproliferace CEL
  - HES
- IBD
- familiární



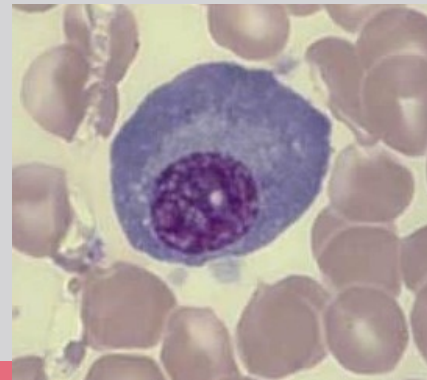
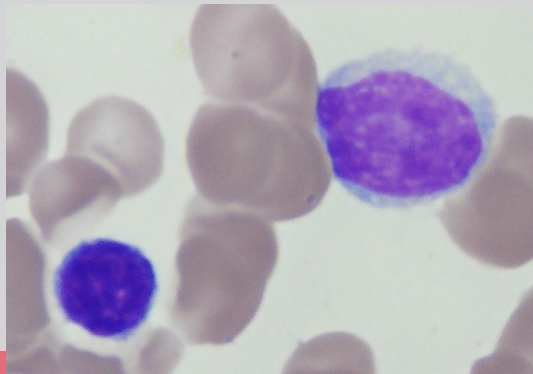
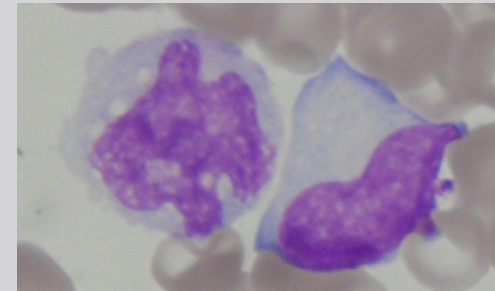
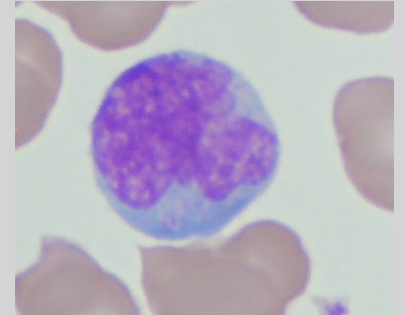
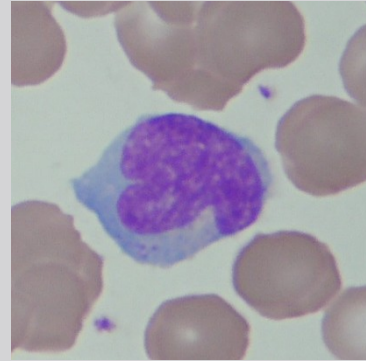
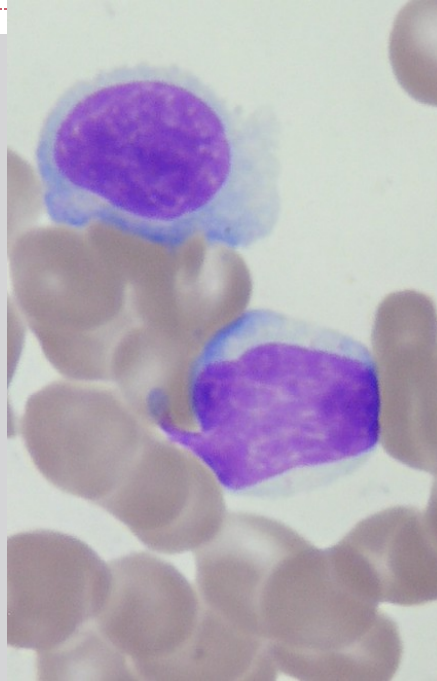
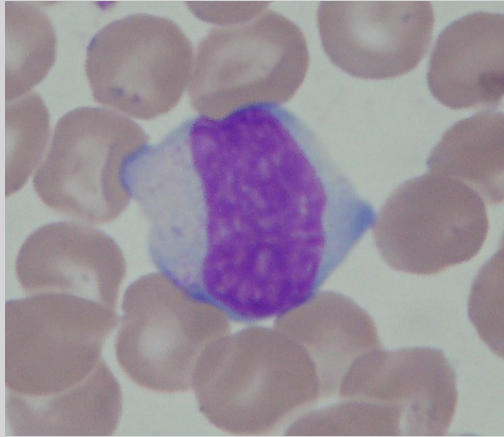
# Leukocytoza + bazofilie



- ABC > 0,1
- alergie – urtika, potravinové
- infekce
  - TBC, neštovice
- myeloproliferace



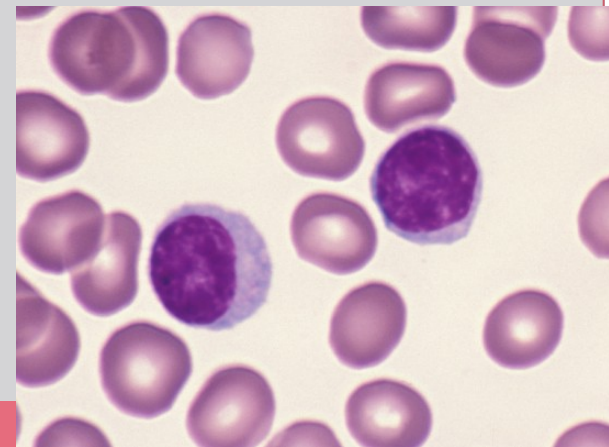
# Lymfocyty a monocyty



# Leukocytoza + lymfocytoza



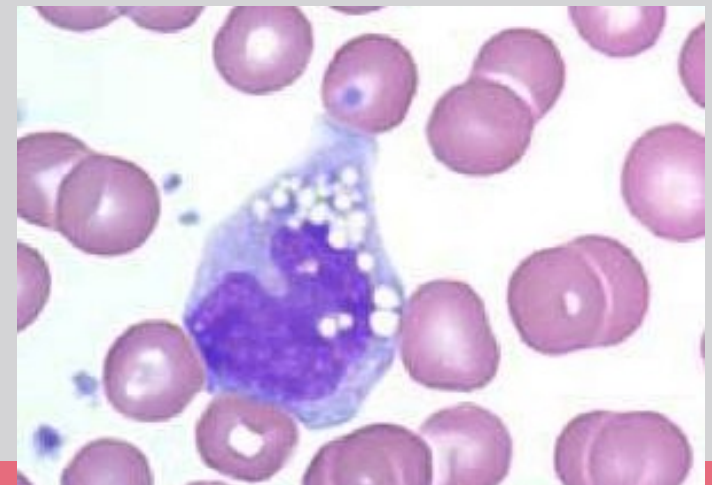
- absolutní, relativní
- infekce
  - virové
  - bakteriální
- malignity
  - lymfoproliferace
  - jiné
- autoimunity (ITP, AIN...



# Leukocytoza + monocytóza



- infekce
  - virové
  - bakteriální
- regenerace kostní dřeně
  - po útlumu
  - po CHT
- JMML, CMMoL
- autoimunity





# Snížený počet leukocytů



- **Neutropenie**
  - nezralost kostní dřeně
  - virové infekce
  - cyklická neutropenie
  - autoimunitní onemocnění
  - nežádoucí účinek některých léčiv
- **Lymfopenie**
  - autoimunitní onemocnění
  - vrozené nebo získané imunodeficientní stavy
- **Monocytopenie**
  - mutace GATA2 transkr. faktoru+ imunodeficit, MDS/AML

# Neutropenie



- snížení počtu neutrofilů pod věkovou normu
- %, absolutní počet

**ANC** (absolute neutrophil count)

lehká <  $1,5 \times 10^9/l$  1500/ $\mu l$

střední <  $1,0 \times 10^9/l$  1000/ $\mu l$

těžká <  $0,5 \times 10^9/l$  500/ $\mu l$

agranulocytóza

<  $0,2 \times 10^9/l$  (0,1) 200/ $\mu l$  (100)

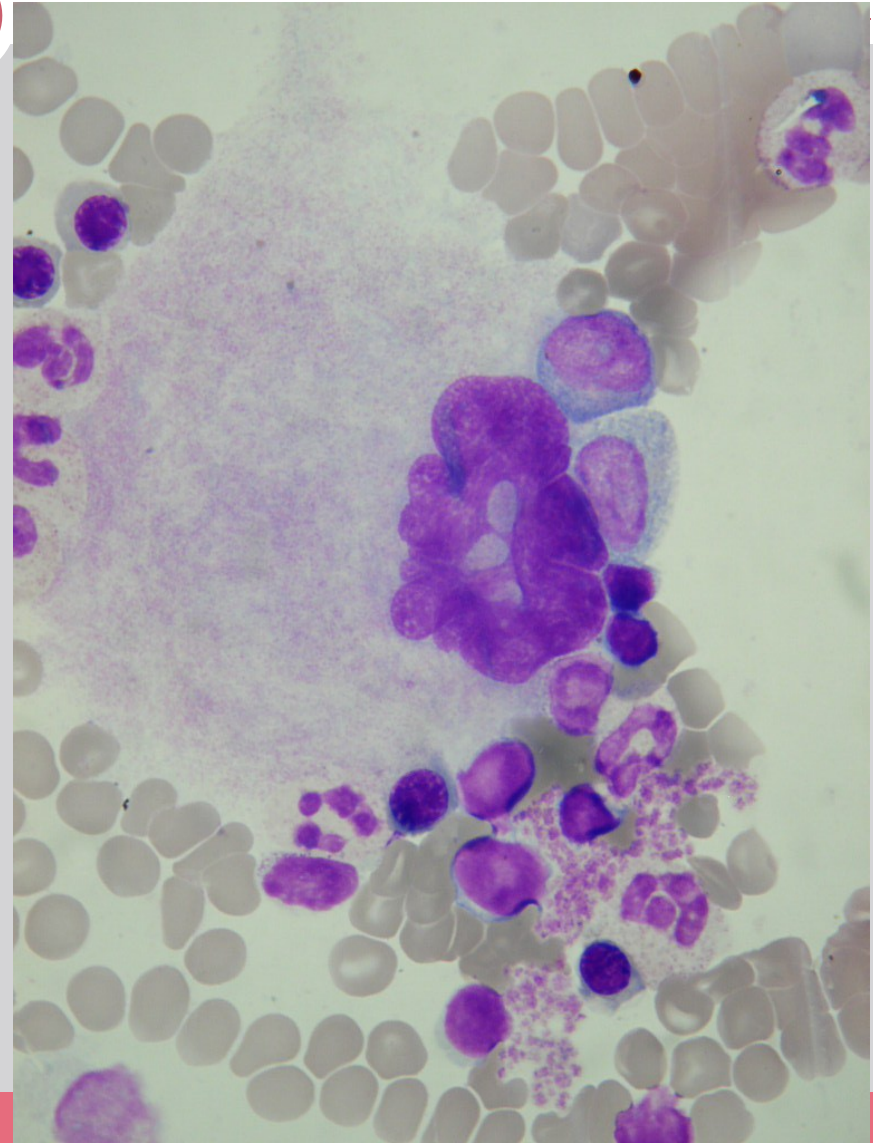
# Trombocyty



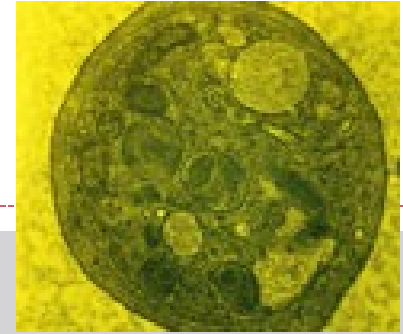
Vznikají v KD fragmentací  
nebo odštěpováním  
periferní cytoplasmy  
megakaryocytů

## Funkce:

- primární hemostáza
- aktivace plazmatických koagulačních faktorů
- trombogeneze
- hojení ran, zánět,
- další



# Trombocytopenie



## Snížená produkce trombocytů

- hypoplazie nebo suprese megakaryocytopoezy
  1. Léky (etanol, estrogeny, tolbutamid, chlorothiazid, antiepileptika)
  2. Vrozené trombocytopenie
    - vrozená amegakaryocytární trombocytopenie
    - TAR syndrom (trombocytopenie absence radií)
    - ATRUS syndrom (amegakaryocytární trombocytopenie s radioulnární synostozou)
    - Trombocytopenie ageneze korpus kalozum syndrom
    - Paris-Trousseau syndrom
    - Trisomie 13,18
  3. Vrozené trombocytopenie s trombocytopenií
    - Bernard Soulier syndrom
    - May Hegglin anomálie a jiné poruchy genu MYH-9 (Epstein, Flechtner, Alport, Sebastian syndromy)
    - Wiskott-Aldrich syndrom
    - Pure sex-linked trombocytopenie
    - středomořská trombocytopenie
  4. Inefektivní trombopoéza
    - megaloblastové anemie
    - těžká sideropenická anemie (spíše však trombocytoza)
    - PNH
    - MDS
  5. Poruchy kontrolních mechanismů
    - deficit trombopoetinu
    - cyklická trombocytopenie (tidal platelet dysgenesis)
  6. Metabolické choroby
  7. Získané aplazie (AA, poléková, poradiační, povirová)
- infiltrace kostní dřene
  1. benigní (osteopetroza, střídavé choroby)
  2. maligní (leukemie, myelofibroza, LCH, NHL, neuroblastom, sarkomy (aRMS, Ewing))

# Vrozené trombocytopenie



- **ATRUS**



trombocyty 10-20

## **TAR**



po narození 15-20, nyní 60-90

# Trombocytopenie

**Zvýšená destrukce trombocytů** (normální nebo zvýšený počet megakaryocytů v kostní dřeni)

- imunitní

1. imunitní (idiopatická) trombocytopenická purpura

2. sekundární

- indukované infekcí (HIV, CMV, EBV, varicela, rubeola, pertuze, hepatitidy, PVB19, TBC, tyfus)
- indukované léky
- potransfuzní purpura
- spojené s AIHA (Ewansův syndrom)

3. neonatální imunní trombocytopenie (allo, autoimunní)

- neimunitní

1. zvýšená konzumpce

- při MAHA (HUS, TTP, mikroangiopatie asociovaná s HSCT)
- DIC
- hemofagocytární syndrom asociovaný s viroinfektem
- syndrom Kasabach-Merritt při velkém hemangiomu
- cýnotická srdeční vada

2. destrukce trombocytů

- léky (bleomycin, protamin sulfát, ristocetin), Infekce
- kardiologické (náhrady chlopní)
- maligní hypertenze
- PNH

**Poruchy distribuce trombocytů**

- hypersplenizmus

- hypotermie



# Trombocytopenie klinika



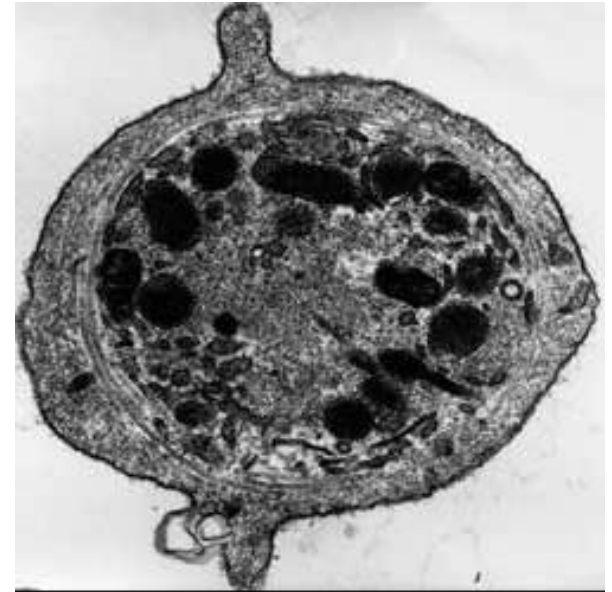
# Trombocytopenie klinika



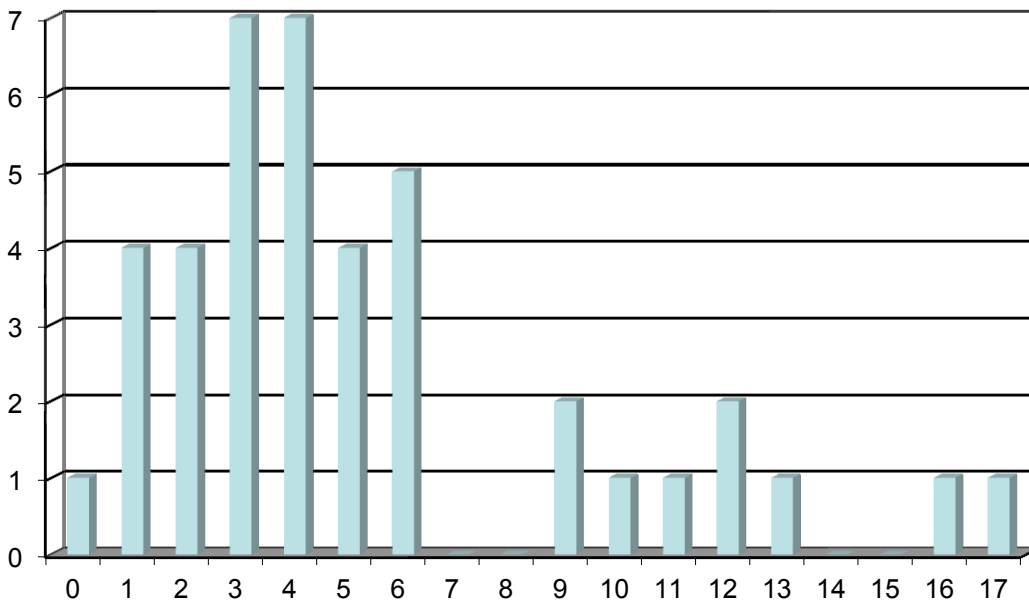


# ITP

- předškolní věk, po respiračním infektu
- kožní a slizniční krvácivé projevy
- izolovaná těžká trombocytopenie v KO
- akutní, perzistující, chronická
- sledování
- léčba:
  - IvIg, kortikoidy,
  - antiRhD, antiCD20
  - analoga TPO receptorů (eltrombopag, romiplostin)
  - splenektomie
  - (trombonáplav)



# ITP

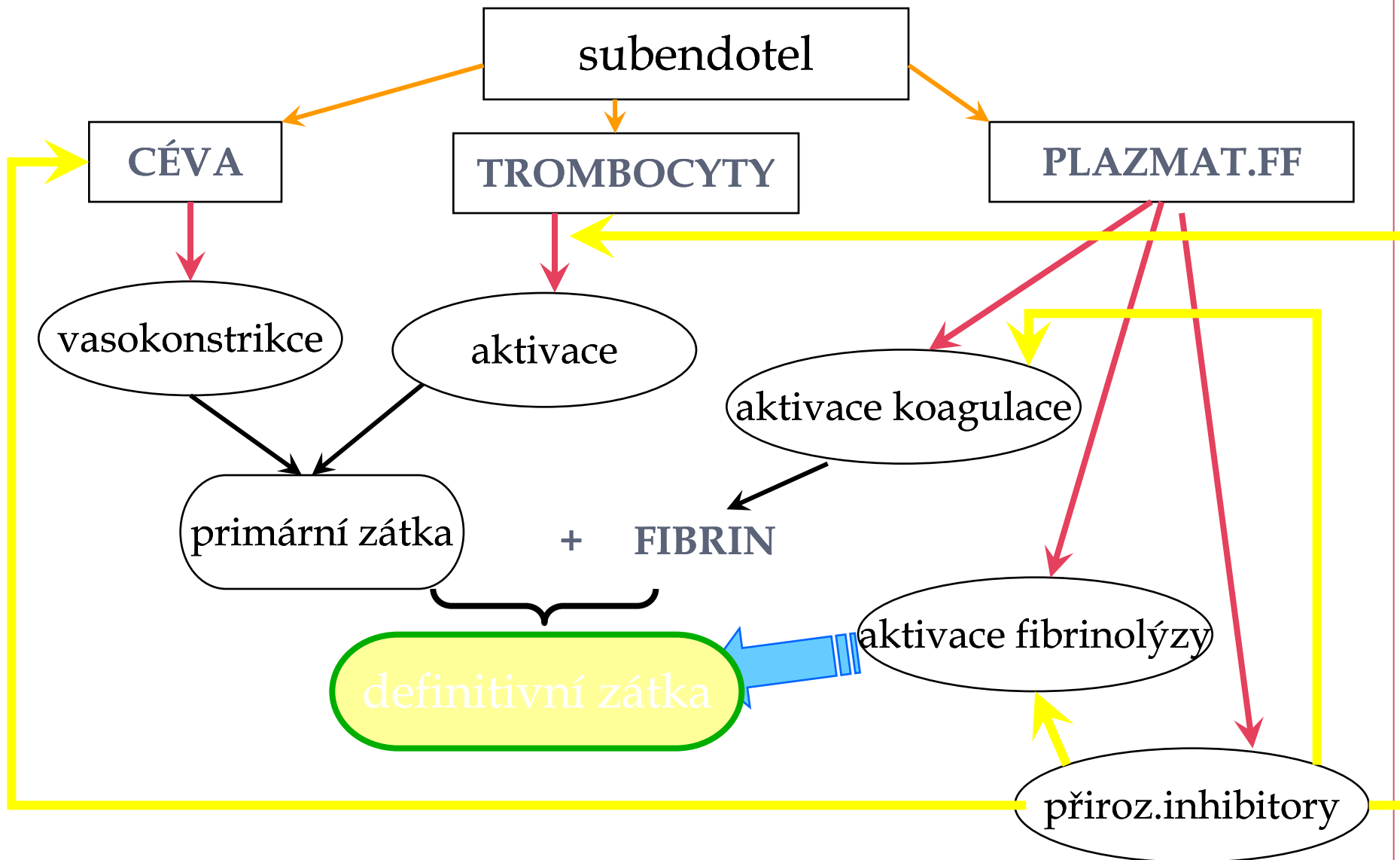


■ bez léčby ■ 1 epizoda ■ 2 epizody ■ perzistující/chronická

# Trombocytopenie léčba

- normálně trombocyty 150-350 (-450) x10<sup>9</sup>/l
- punkce, CVK, LP >30
- menší zákroky >50
- pro větší zákroky >80-100
- substituce trombonáplavem
- pomocná hemostyptika
- léčba vyvolávající příčiny
  - kortikoidy, IvIg, TPO mimetika, antiCD20, jiná imunoprese, FFP, plazmaferéza, splenektomie, ...

# Hemostáza – krevní srážlivost



# Primární hemostáza

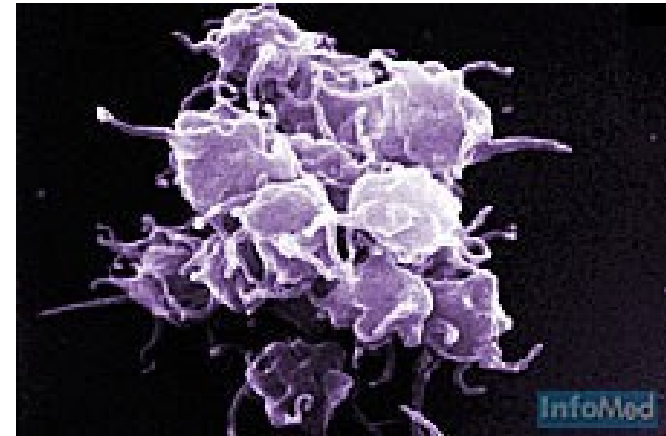
- závislá na **trombocytech**

- v místě poškození cévní stěny

  - adheze, aktivace, agregace trombocytů

- vznik primárního **destičkového trombu**

- aktivní povrch pro plazmatické koagulační FF



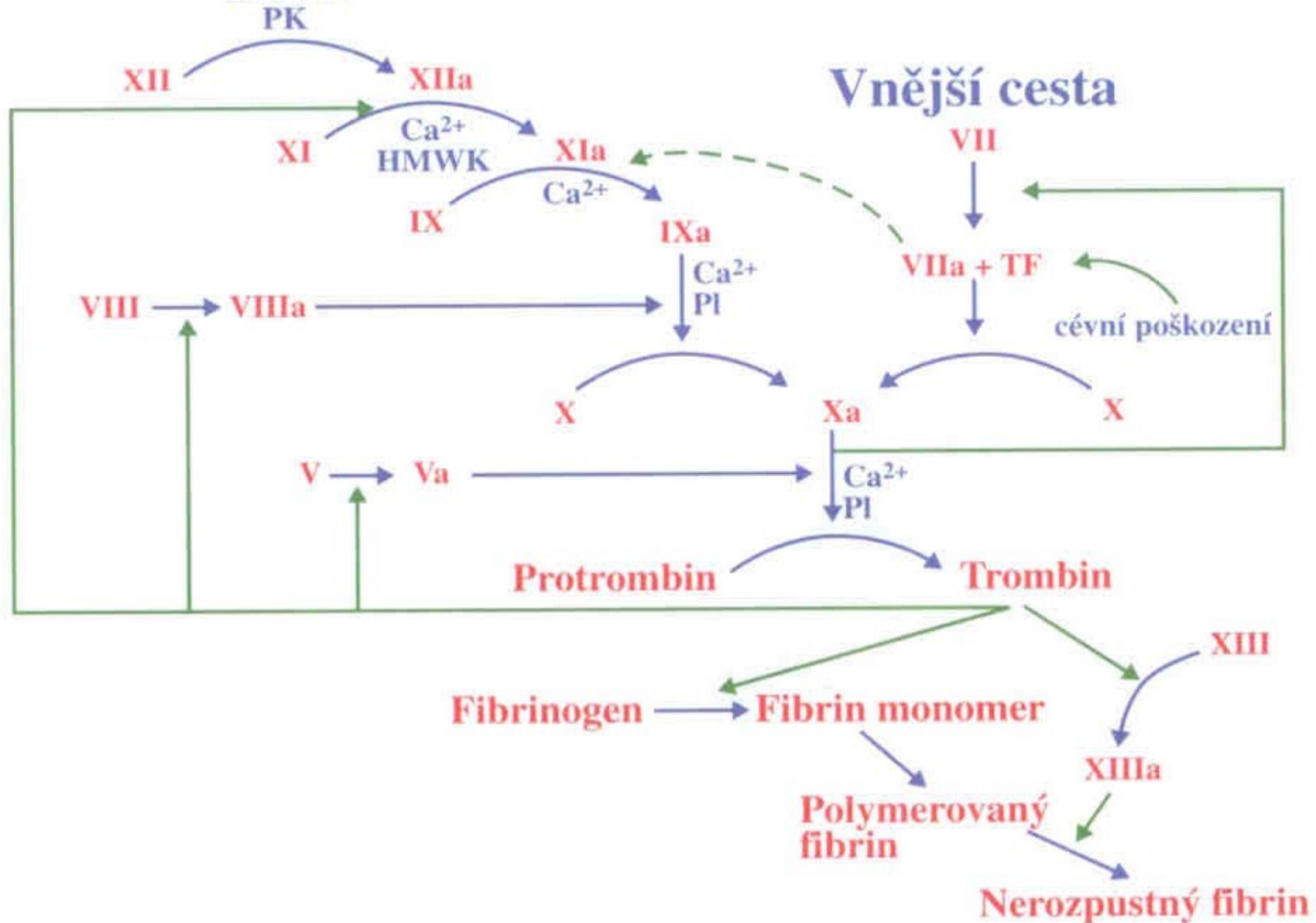
# Plazmatický koagulační potenciál

- systém koagulačních faktorů, proenzymů, jejich kofaktorů, regulačních proteinů
- vznik nerozpustné fibrinové sítě
- zpevnění primárního destičkového trombu na definitivní
- historicky **vnitřní a vnější systém**
- nyní model **iniciace, amplifikace a propagace**

# Vnitřní cesta

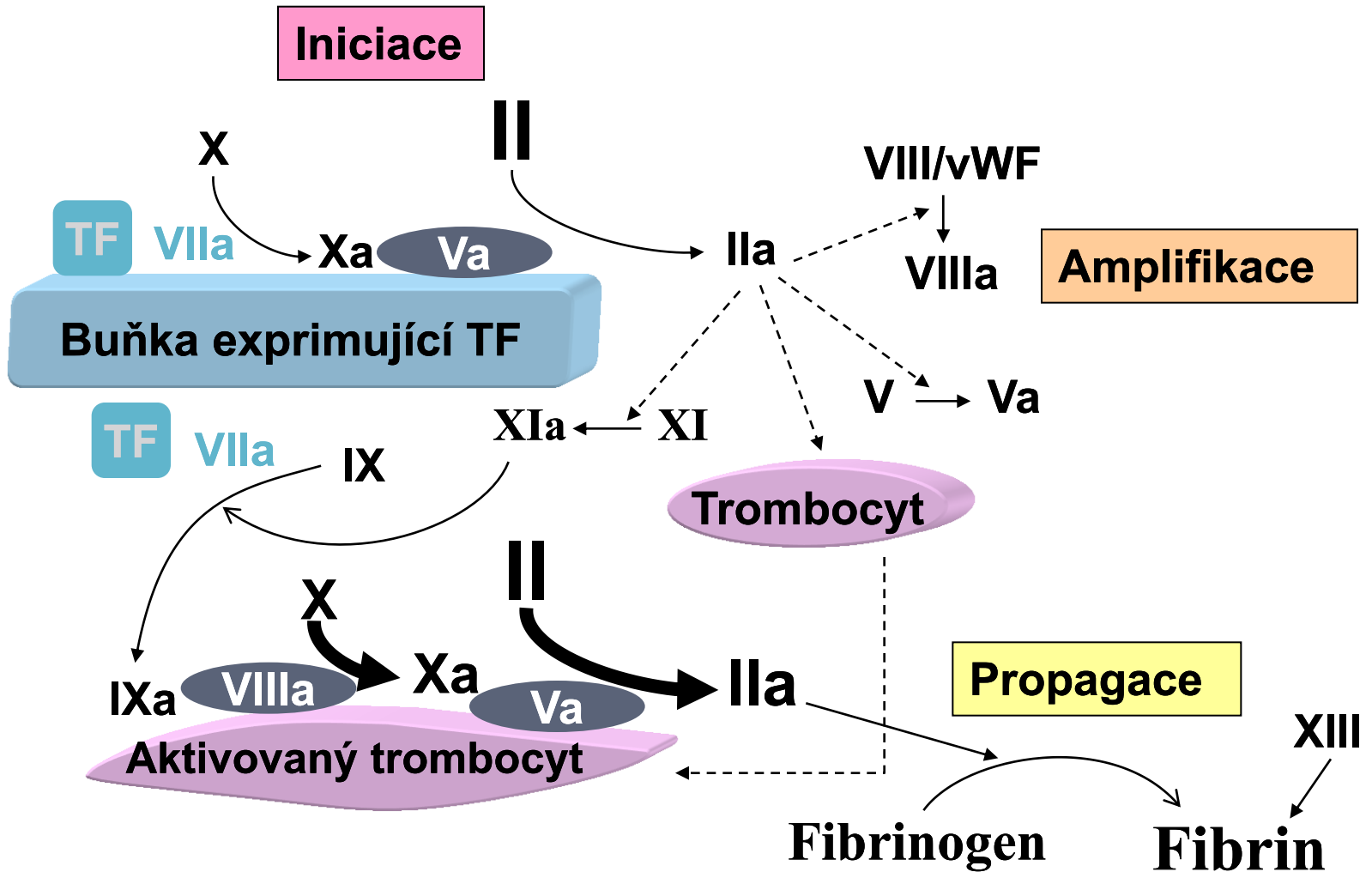
negativně nabitý povrch  
HMWK  
PK

# Vnější cesta



# Model normální hemostázy

dle Kjalke M, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9(suppl 1):S61-S65.





# System přirozených inhibitorů koagulace

- proteolytické enzymy degradující aktivované koagulační faktory ve všech formách
- zabraňují šíření koagulace mimo místo poranění
  - **TFPI**      tissue factor pathway inhibitor
  - **PC + PS**    protein C protein S
  - **AT**         antitrombin

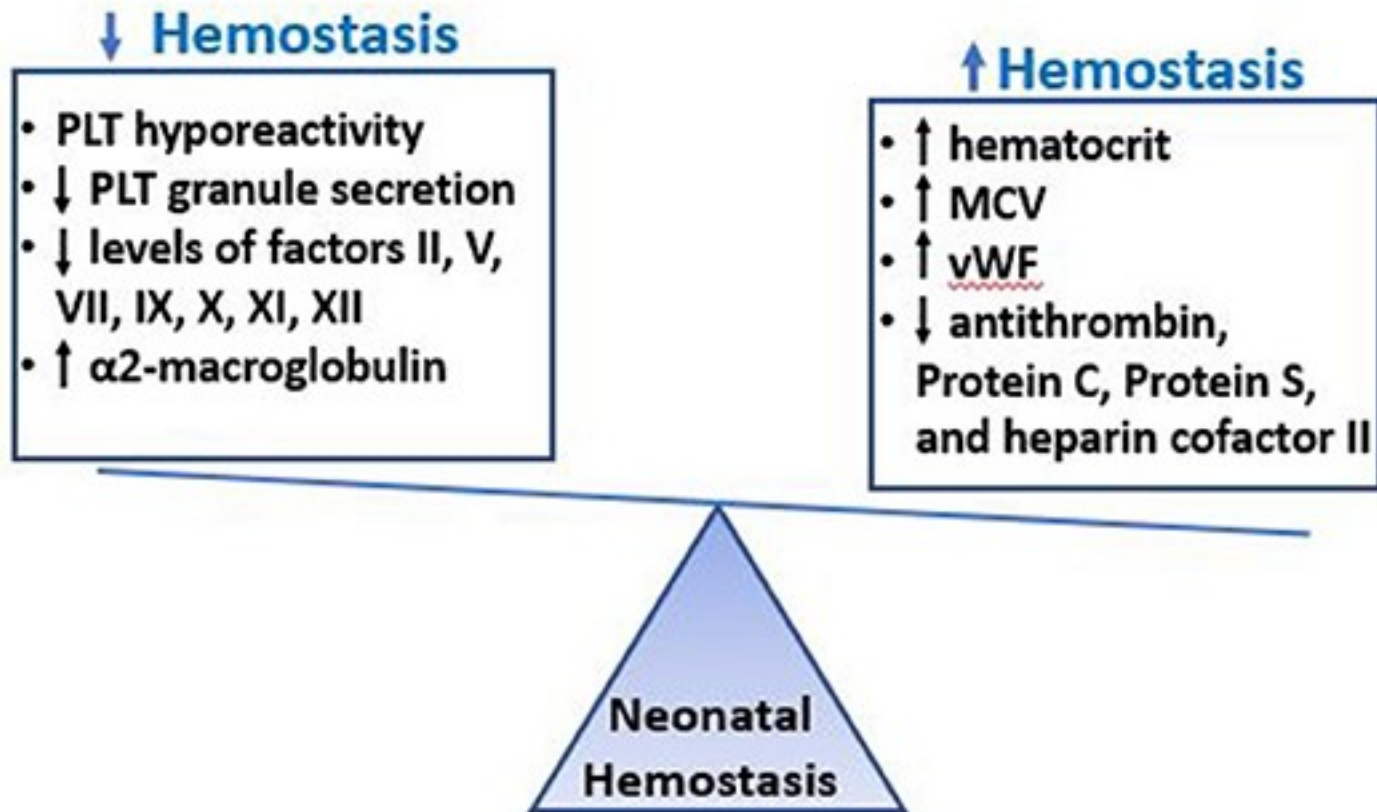
# Fibrinolýza

- formace trombu je zároveň stimulem aktivace fibrinolýzy (štěpení trombu)
- **pomalejší** než srážení, postupné zprůchodnění cévy po zhojení
- **plazminogen, tPA**, urokináza, streptokináza
- jejich inhibitory alfa1-antiplasmin, PAI, TAFI
- degradační produkty fibrinu: FDP, FM, F1,2, DDimery

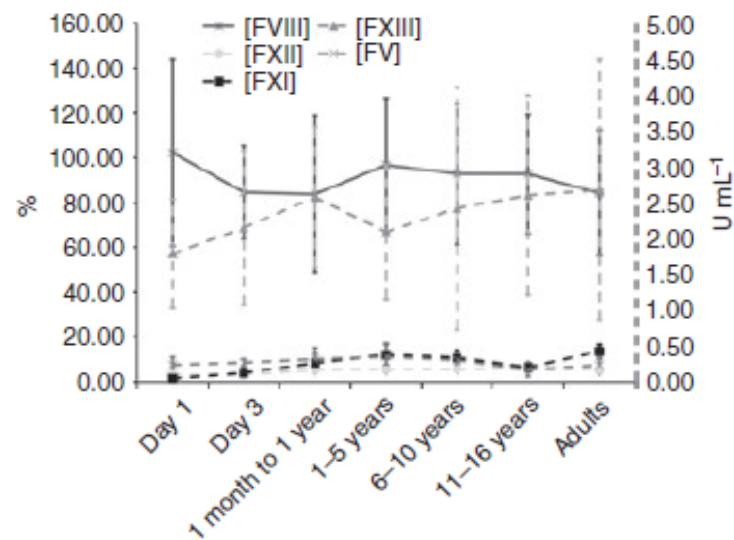
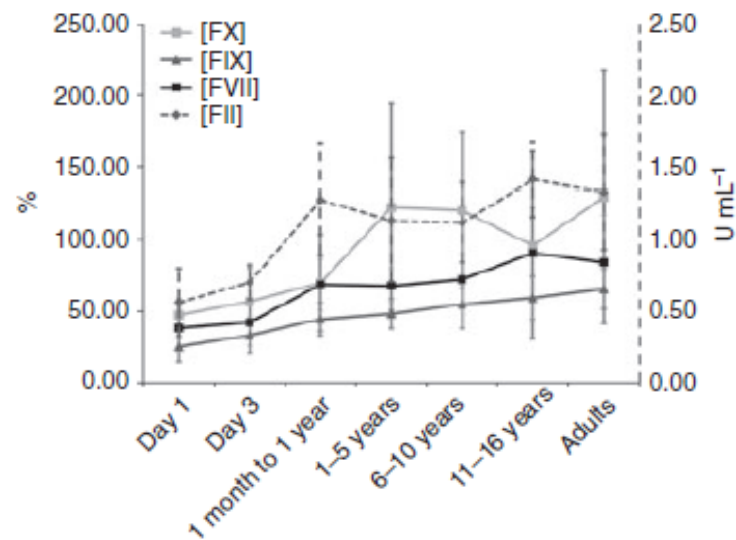
## Koagulační systém v dětském věku

- vyšší antitrombotický potenciál zatím nedegenerované **cévní stěny**
- snížená a opožděná schopnost **plazmy** dětí generovat trombin
- zvýšená inhibice trombinu  $\alpha$ -2 makroglobulinem

# Koagulační systém v novorozeneckém věku



# Hladiny koagulačních faktorů v dětství a dospělosti



# Poruchy fluidokoagulační rovnováhy

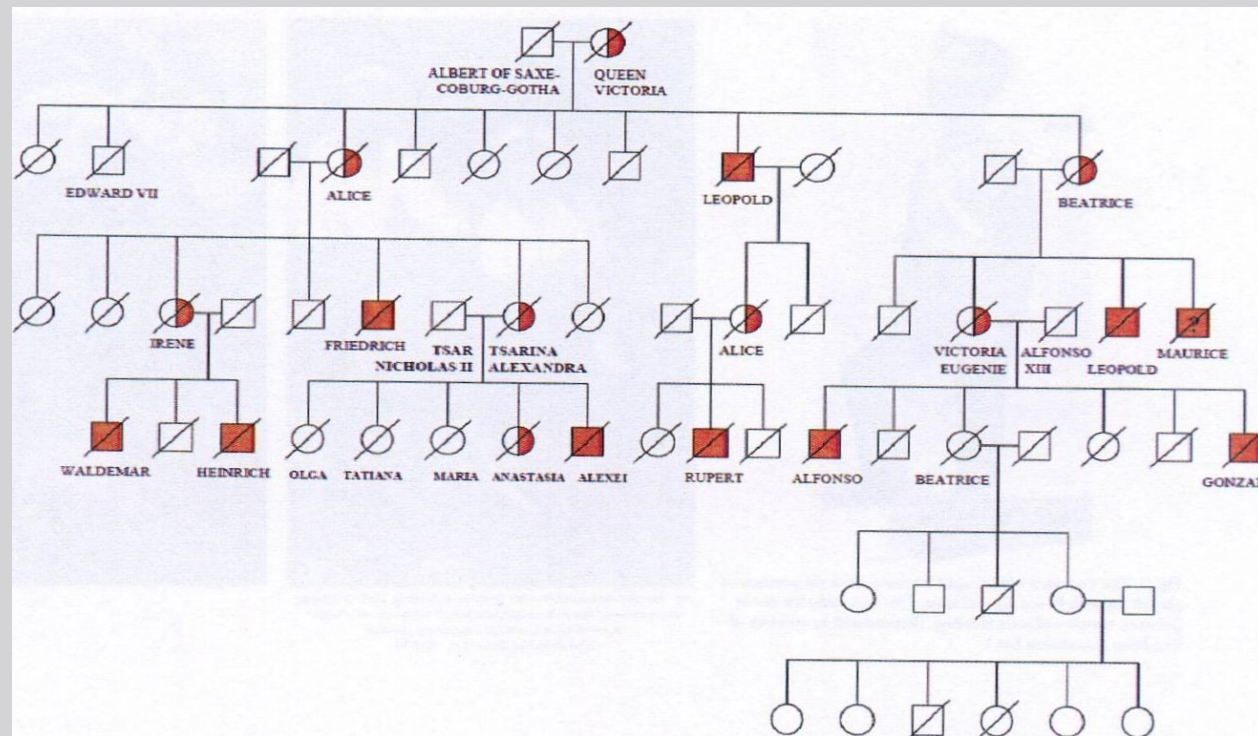
- vrozené, získané
- podle jednotlivých systémů krevního srážení:  
primární hemostáza, plazmatický systém,  
přirozené inhibitory, fibrinolýza
- podle funkčního dopadu:
  - hyper-, hypo-, kombinace
- podle mechanismu vzniku:
  - imunopatologické, konzumpční, hypoprodukční  
apod.

# Vrozené poruchy plasmatického koagulačního systému



## Hemofilie

- vrožený X vázaný deficit koagulačního faktoru VIII (hemofilie A, >80%) nebo FIX (hemofilie B)

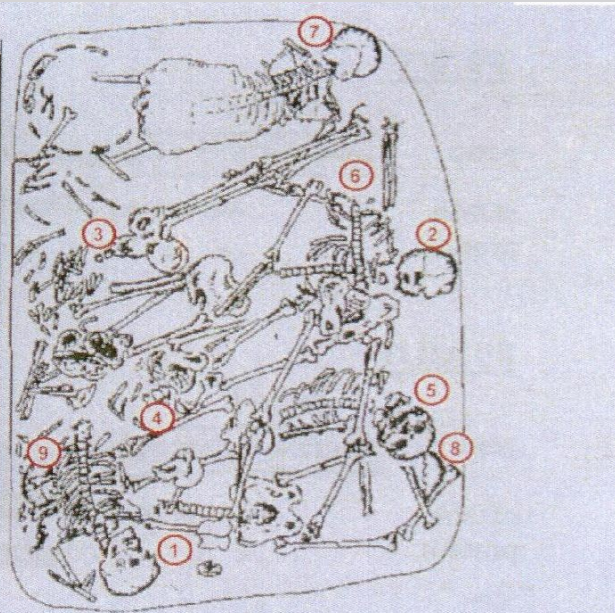


# Hemofilie

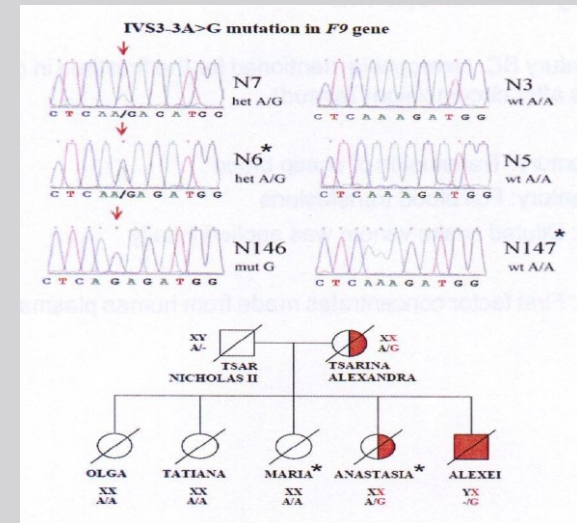
Tsar Nikolai II and his family



- ① Zar Nikolai II
- ② Zarin Alexandra
- missing: Alexej
- ③ Maria
- ④ Tatjana
- ⑤ Olga
- missing: Anastasia
- ⑥ - ⑧ Personal



Grave found near Ekaterinenburg



- formy těžká <1%, střední 1-5% a lehká nad 5% aktivity faktoru FVIII/IX
- krvácení kloubní, nitrosvalové, jiné





# Hemofilie léčba

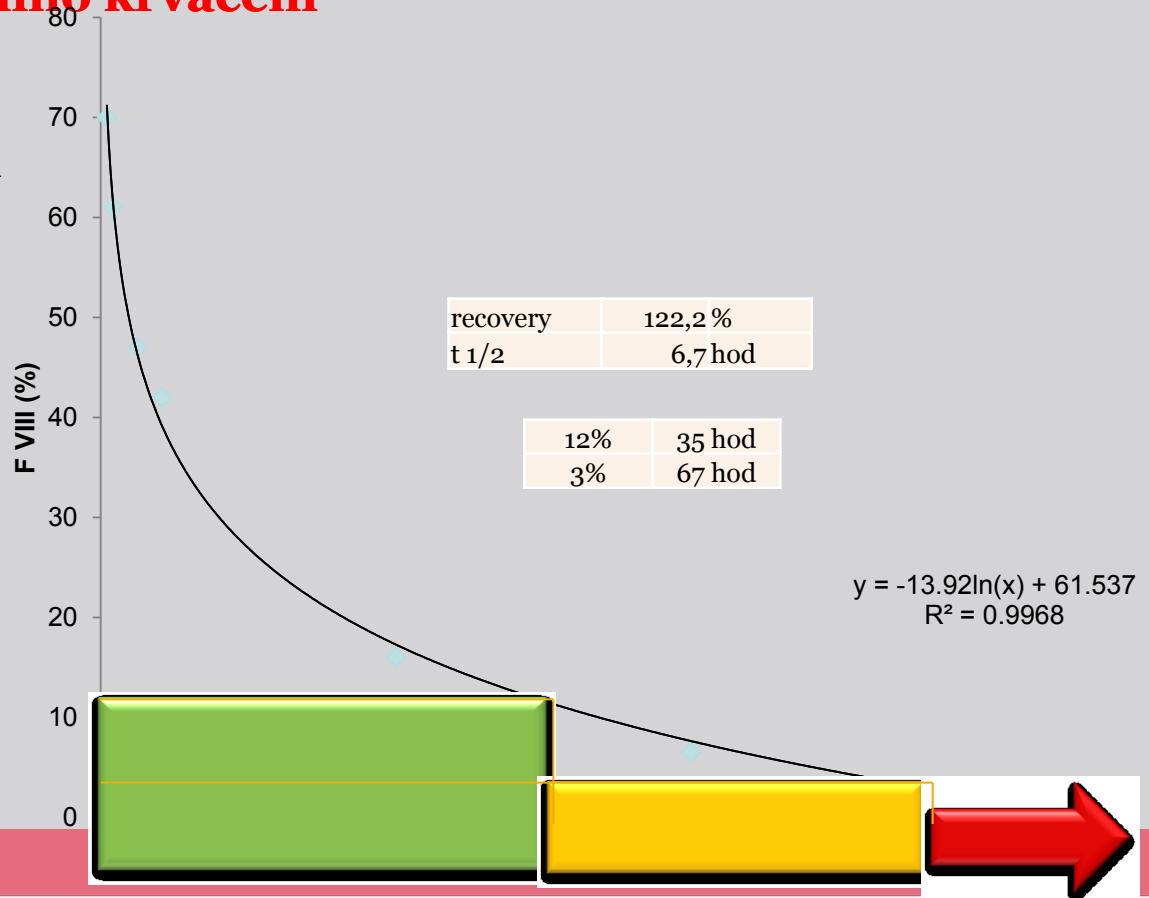
- kauzální: genová terapie
- symptomatická: substituce
  - on demand, **profylaxe**
- koncentráty F VIII a IX
  - plazmatické, rekombinantní
  - menší výkon (extrakce) 30-50 IU/kg, před výkonem
  - velký výkon 50-100 IU/kg opak. (poločas FVIII 8 hod, FIX 12hod)
- antifibrinolytika, etamsylát, důsledná lokální hemostáza, sutura, fibrinová lepidla
- komplexní péče: RHB, ortop, stoma, psychol...

# Farmakokinetika



- nad 12 % běžný režim
- mezi 12 a 3 % zvýšená opatrnost u rizikových aktivit
- pod 3 % riziko spontánního krvácení

- Marek 18 let, těžká hemofilie A
- 2500 IU/89 kg

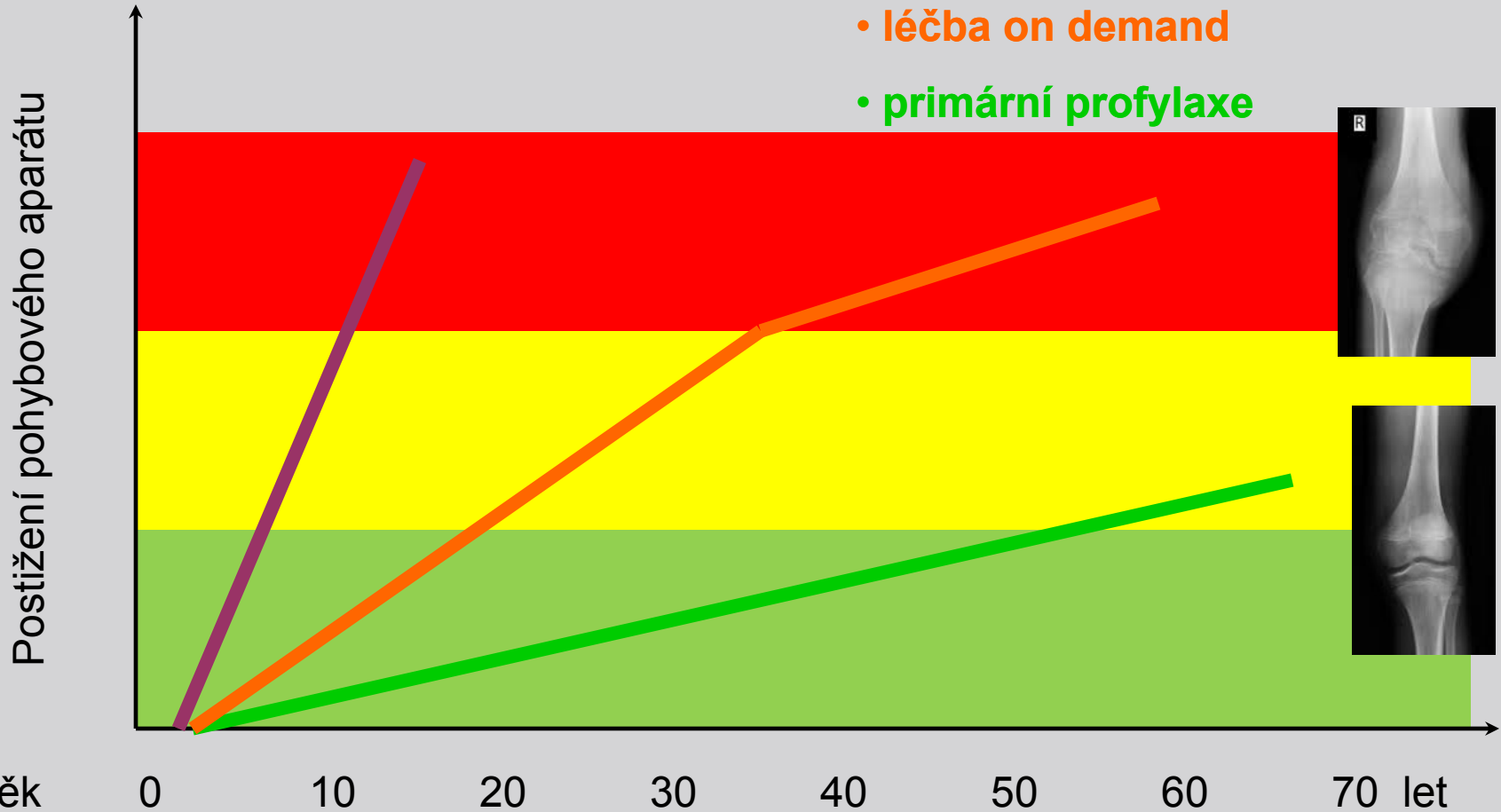


čas (hod)	F VIII (%)	Recovery
0	1,2	
0,5	70	1,243
1	61	1,083
3	47	0,835
5	42	0,746
24	16	0,284
48	6,5	0,115
72	2,5	0,044

# Hemofilická artropatie



- neléčený hemofilik
- léčba on demand
- primární profylaxe



















# von Willebrandova choroba

- dědičná krvácivá choroba způsobená poruchou vWF (adheze trombocytů, stabilizace FVIII v oběhu)
- o něco častější než hemofilie (cca 2x), avšak mnohem menší podíl těžkých klinických manifestací
- porucha primární hemostázy, těžké formy i „hemofilický“ typ krvácení
- prevence a léčba krvácení : DDAVP, koncentráty vWF + antifibrinolytika, etamsylát
- důsledná lokální hemostáza

# Vrozené deficiency ostatních koagulačních FF

- vzácné
- deficit F II, V, VII, X, XI, XII, XIII
- sdružené deficiency (FMFD I-VI)
- léčba: substituce
  - koncentrátem, pokud existuje
  - ČZP/FFP
  - bypass rFVIIa

# Získané plazmatické poruchy

- jaterní choroby (cirhóza, hepatitida...)  
(protrombin. komplex, Fbg, AT, PC, PS)
- deplece K vit. (FII, FVII, FIX, FX, PC, PS)
- DIC
- APS (LA, ACLA)
- získané inhibitory (x FVIII, FIX apod.)
- paraproteinemie (MM, makroglobulinemie)

# Trombóza u dětí

- tepenná: - velmi vzácná
  - ✦ katetrizace tepny (vč. umbilikální),
  - ✦ úrazu tepny
  - ✦ celkové choroby
- žilní: - relativně častější
  - ✦ získané rizikové FF
  - ✦ vrozené rizikové FF
  - ✦ často v kombinaci

# Trombofilní stavy

- zavedení CVK
- pozitivní anamnéza TEN g
- gravidita, puerp., HAK, HRT
- primární varixy, zánětlivé onem. střeva, obezita, kouření
- systémová onemocnění, LA, APS, HIT
- MPS, hyperviskozní syndrom



# Vrozené trombofilní stavy

- Věk, pohlaví
- deficity přirozených inhibitorů (AT, PC, PS..): vzácné, závažné
- mutace koagulačních FF (FV Leiden, protrombinová mutace, dysfibrinogenemie): častější
- hyperhomocysteinemie, hyperlipoproteinemie (a), dyslipidemie

# Trombofilní stavy

- Prevence
- **U DĚTÍ AŽ OD 14 LET!**
- při větším výkonu dochází k aktivaci koagulace, riziko TEN
- nutná prevence
- pacienti většinou již na zavedené antikoagulační nebo antiagregační léčbě, převedení na bezpečnou formu (vzhledem ke krvácení) - LMWH
- pokud ne pak profylaktické podání LMWH po výkonu
- dostatečná hydratace, kompresivní punčochy

# Hormonální antikoncepce jako získaný rizikový faktor TEN

## ● mechanismus :

- změny aktivity mnoha koagulačních FF a jejich inhibitorů
- HAK (zejm. 3. generace) zvyšuje rezistenci k aktivovanému proteinu C, na úrovni FV Leiden heterozygot
- zvýšení protrombinu, FX, FVII, Fbg, snížení PS

# Hormonální antikoncepce jako získaný rizikový faktor TEN

- riziko TEN
  - nejvyšší v prvním roce podávání, při prvním podání, mizí až 3 měsíce po vysazení
  - roste při dalším vrozeném či získaném riziku
  - závisí na estrogenech i progestagenech (možný antitrombotický efekt (levonorgestrel))
- je celkově vyšší 3-6x u kombinovaných přípravků
- u pacientek s FV Leiden je vyšší 35-100x, s prothrombinovou mutací 150x
- není statisticky významně vyšší u gestagenních přípravků
- absolutní riziko TEN je relativně nízké (28-50 TEN na 10 000 žen-roků)

# Závěr

mezioborová spolupráce je základnem pro zvládnutí komplikovaného pacienta, ať už se jedná o plánovaný výkon nebo o akutní potíže