

# ANÉMIE A TROMBOCYTOPENIE

KISSOVÁ JARMILA



# KRVETVORBA

- VYSOCE REGULOVANÝ PROCES PRODUKCE VŠECH KREVNÍCH ELEMENTŮ (ERYTROCYTŮ, LEUKOCYTŮ, KREVNÍCH DESTIČEK)
- VŠECHNY KREVNÍ ELEMENTY VZNIKAJÍ Z HEMATOPOETICKÝCH KMENOVÝCH BUNĚK
- HEMATOPOÉZA PROBÍHÁ VE VYSOCE KOMPLEXNÍM MIKROPROSTŘEDÍ KOSTNÍ DŘENĚ.

# KRVETVORBA ČLOVĚKA

## ⦿ 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)

# 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

# HEMATOPOEZA 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 ZAČÍNÁJÍ TVOŘIT KRVETVORNÉ BUŇKY V MEZENCHYMU MEZI JATERNÍMI BUŇKAMI (MEZENCHYM= POJIVOVÁ TKÁŇ)
- KROMĚ **NORMOBLASTŮ**, KTERÉ JIŽ VYZRÁVAJÍ V ERYTROCITY, SE TVOŘÍ I MATEŘSKÉ BUŇKY **BÍLÝCH KRVINEK** A **KREVNÍCH DESTIČEK**
- OD 12. TÝDNE- ZÁKLADY SLEZINY
- KRVETVORNÁ TKÁŇ MŮŽE PŘEDSTAVOVAT AŽ 50% JATERNÍHO ČI SLEZINNÉHO PARENCHYMU
- 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*
- *ERYTROPOÉZA*-CHARAKTER NORMOBLASTŮ, ERYTROCITY-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

# 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

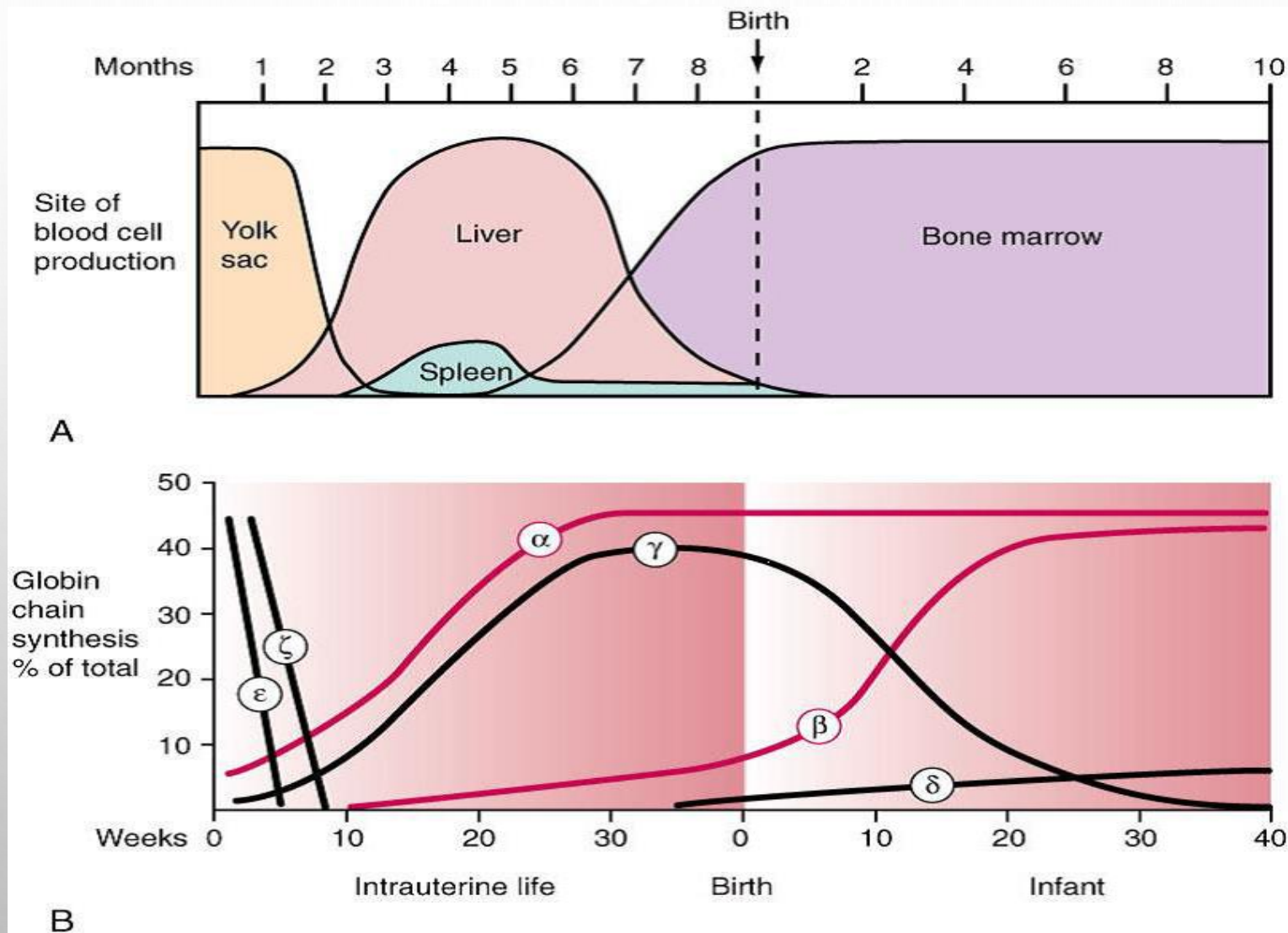
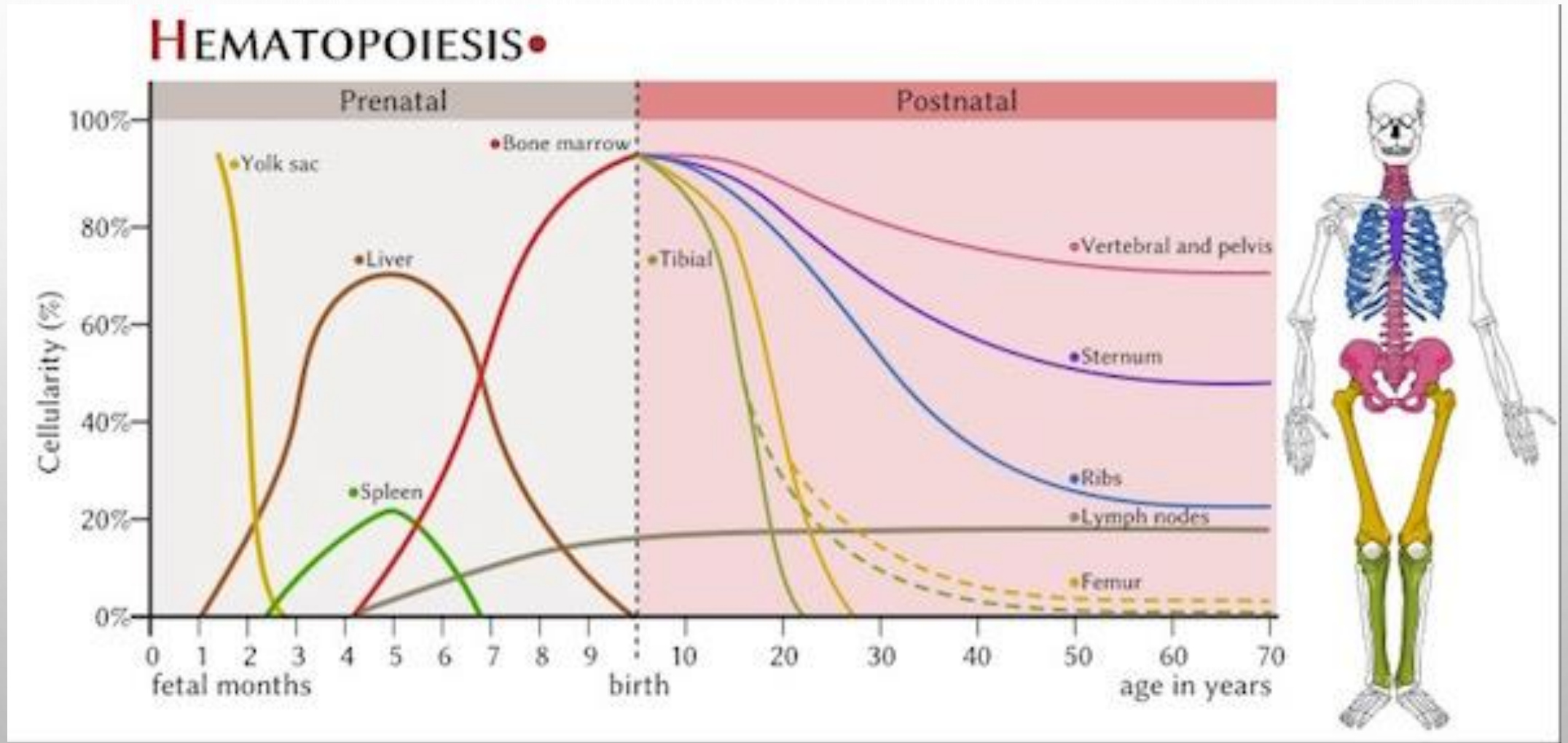


Fig. 10-6. Timeline of globin chain production from intrauterine life to adulthood.

# KRVETVORBA- LOKALIZACE



# LOKALIZACE 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

# KOSTNÍ DŘEŇ

- U DOSPĚLÉHO ZDRAVÉHO ČLOVĚKA JE **KRVETVORNÁ TKÁŇ ROZLOŽENA V KOSTECH OSOVÉHO SKELETU**: V TĚLECH OBRATLŮ, PÁNVI, LEBCE, ŽEBRECH, STERNU, KLÍČCÍCH, LOPATKÁCH, PROXIMÁLNÍ  $1/4$ - $1/3$  HUMERŮ A FEMURŮ
- MNOŽSTVÍ AKTIVNÍ (ČERVENÉ) KD V DLOUHÝCH KOSTECH UBÝVÁ S POKRAČUJÍCÍM VĚKEM A JE NAHRAZENO TKÁNÍ TUKOVOU
- INAKTIVNÍ (TUKOVÁ DŘEŇ) PŘI ZVÝŠENÝCH NÁROCÍCH SE MŮŽE ČÁSTEČNĚ AKTIVOVAT

# KRVETVORNÁ TKÁŇ

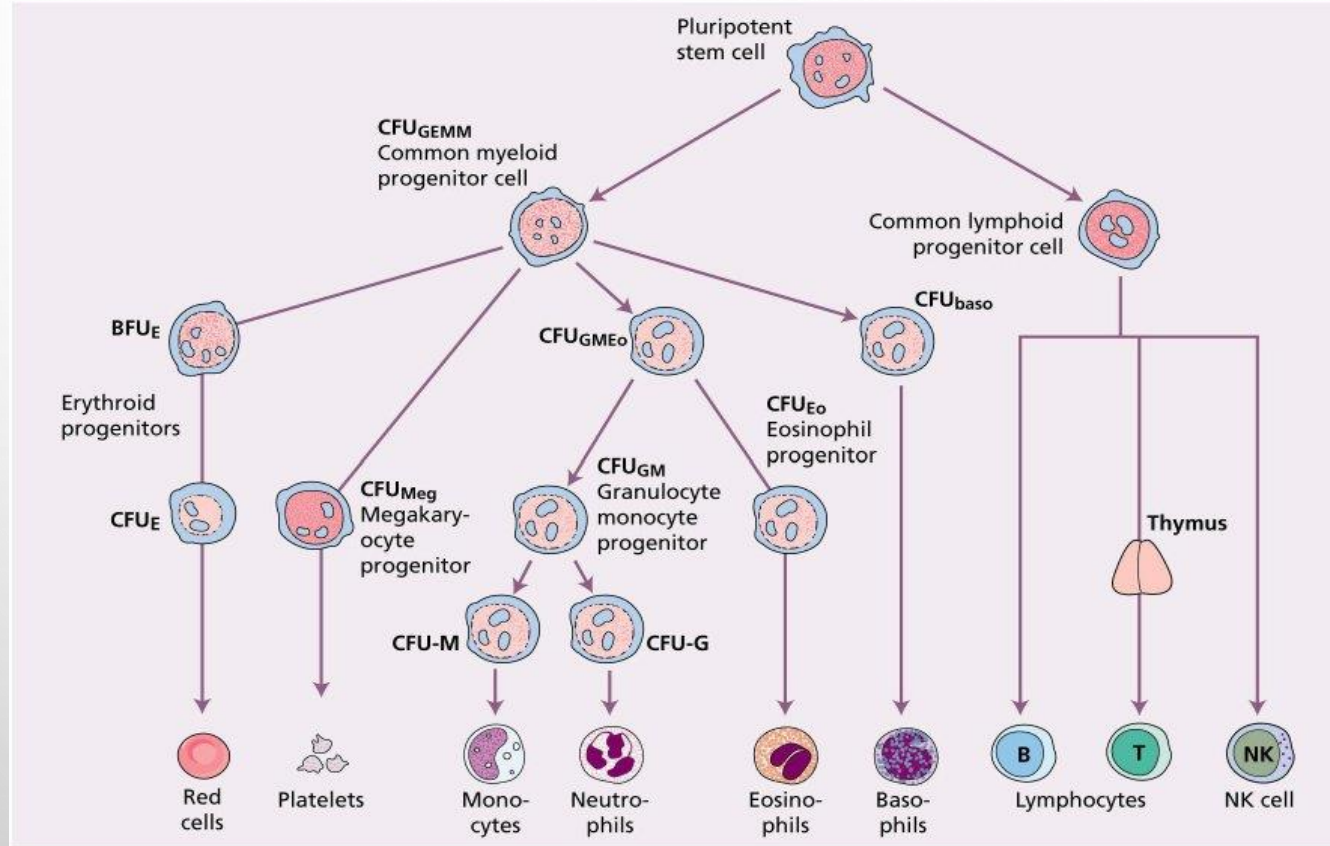
- **KMENOVÉ BUŇKY** - SCHOPNOST SEBEOBNOVY  
- SCHOPNOST DIFERENCOVAT

(MULTIPOTENTNÍ = TOTIPOTENTNÍ KMENOVÁ BUŇKA, SPOLEČNÁ KMENOVÁ BUŇKA = PLURIPOTENTNÍ KMENOVÁ BUŇKA)

*LAT. PLUS-VÍCE, POTENS- SCHOPNÝ*

- **MATEŘSKÉ (PROGENITOROVÉ) BUŇKY** JEDNOTLIVÝCH ŘAD (MYELOIDNÍ A LYMFODNÍ)
  - NEMÁ SCHOPNOST SEBEOBNOVY
  - CITLIVÁ NA RŮSTOVÉ FAKTORY
- **PREKURZORY JEDNOTLIVÝCH ŘAD** (ČERVENÉ, BÍLÉ, DESTIČKOVÉ ŘADY)
- **ZRALÉ KRVINKY** (PLYNULE PŘECHÁZÍ DO OBVODOVÉ KRVE)

## Diferenciace krevních buněk pod vlivem růstových faktorů



From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 1.2** Diagrammatic representation of the bone marrow pluripotent stem cell and the cell lines that arise from it. Various progenitor cells can be identified by culture in semi-solid medium by the type of colony they form. It is possible that an erythroid/megakaryocytic progenitor may be formed before the common lymphoid progenitor diverges from the mixed granulocytic/monocyte/eosinophil myeloid progenitor. Baso, basophil; BFU, burst-forming unit; CFU, colony-forming unit; E, erythroid; Eo, eosinophil; GEMM, granulocyte, erythroid, monocyte and megakaryocyte; GM, granulocyte, monocyte; Meg, megakaryocyte; NK, natural killer.



The background features a light gray gradient with several realistic water droplets of various sizes scattered across the top and bottom edges. In the center, there is a faint, circular, textured pattern that resembles a globe or a similar abstract design.

# ANEMIE

# ÚVOD

- ❑ **ANEMIE** JE DEFINOVÁNA JAKO SNÍŽENÍ HLADINY HEMOGLOBINU POD 130 G/L U MUŽŮ A POD 120 G/L U ŽEN

(NUTRITIONAL ANAEMIAS. REPORT OF A WHO SCIENTIFIC GROUP. WORLD HEALTH ORGAN TECH REP SER 1968)

- ❑ **KLASIFIKACE ANEMIÍ** JE ZALOŽENA NA:

- *MORFOLOGICKÝCH PARAMETRECH* KO

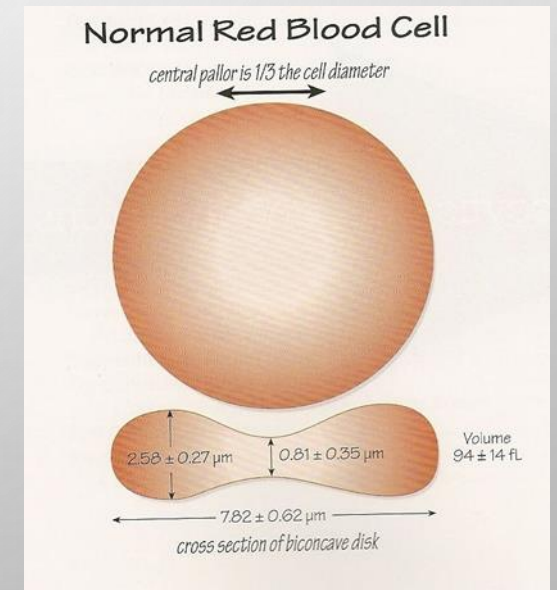
MCV (STŘEDNÍ OBJEM ERYTROCYTŮ)

MCH (STŘEDNÍ OBSAH HEMOGLOBINU V ERY)

MCHC (STŘEDNÍ KONCENTRACE HEMOGLOBINU V ERY)

RDW (DISTRIBUČNÍ ŠÍŘE ERYTROCYTŮ)

- *HLADINĚ RETIKULOCYTŮ (HYPERPROLIFERATIVNÍ A HYPOPROLIFERATIVNÍ ANEMIE)*



## BEZ ZNALOSTI NORMÁLNÍCH HODNOT KO NELZE STANOVIT DG. ANEMIE A URČIT PŘÍČINU

HGB	M 135-176g/l	Ž 120-160g/l
Ery (RBC)	M $4,0-5,9 \times 10^{12}/l$	Ž $3,8-5,4 \times 10^{12}/l$
Hematokrit (HCT)	M 0,39-0,51	Ž 0,35-0,46
Střední objem ery (MCV=mean cell volume)		84-96 fl
Střední obsah hemoglobin v ery (MCH=mean cell hemoglobin)		28-34 pg
Střední koncentrace HGB v ery (MCHC= mean cell hemoglobin concentration)		320-370 g/l
Distribuční šíře ery (RDW)		10,0-15,2%
Trombocyty (PLT)		150- 400 $\times 10^9/l$
Střední objem trombocytů (MPV)		7,8-11,0 fl
Leukocyty (WBC)		4,0-10,0 $\times 10^9/l$

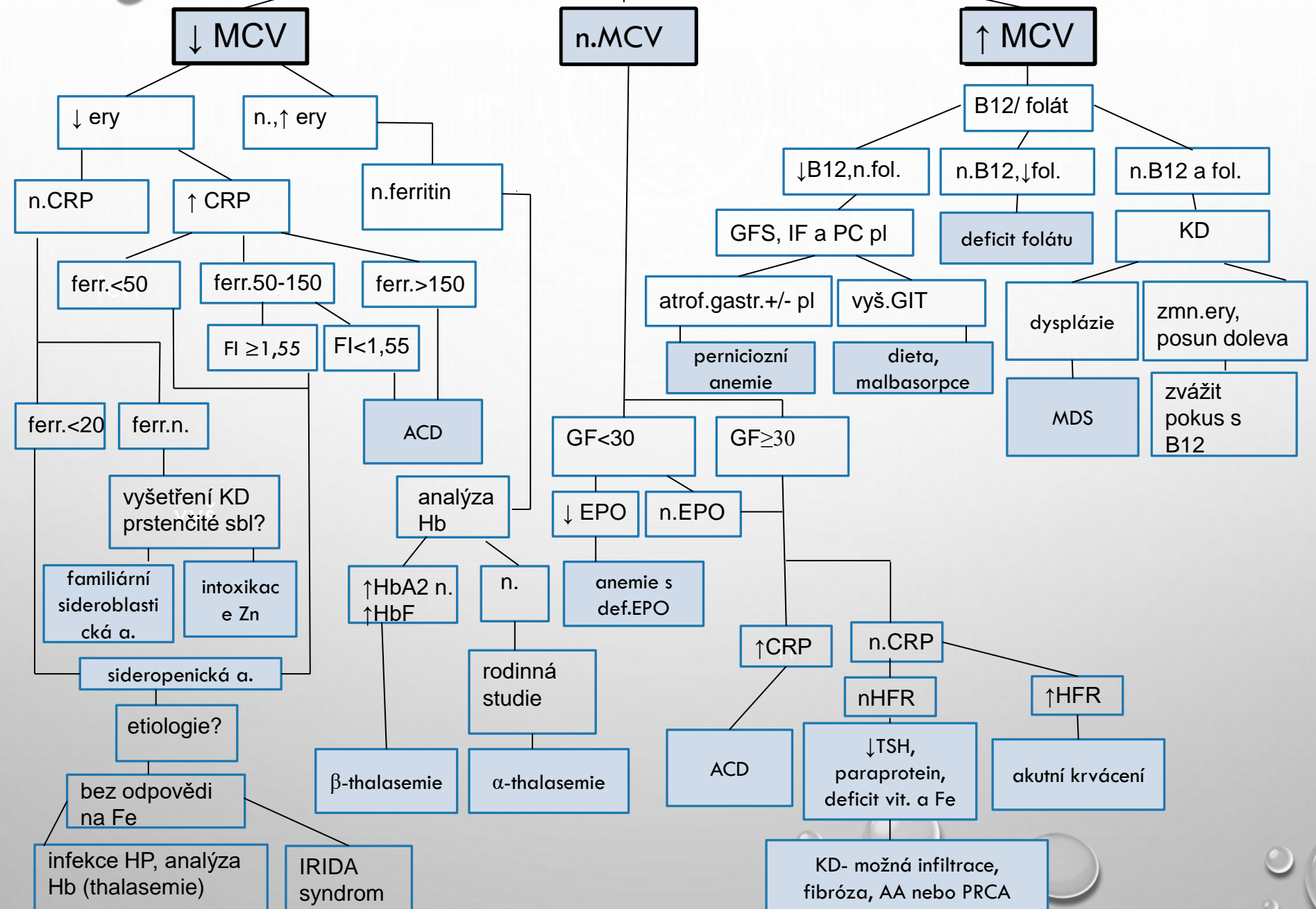
# ANAMNESTICKÉ ÚDAJE

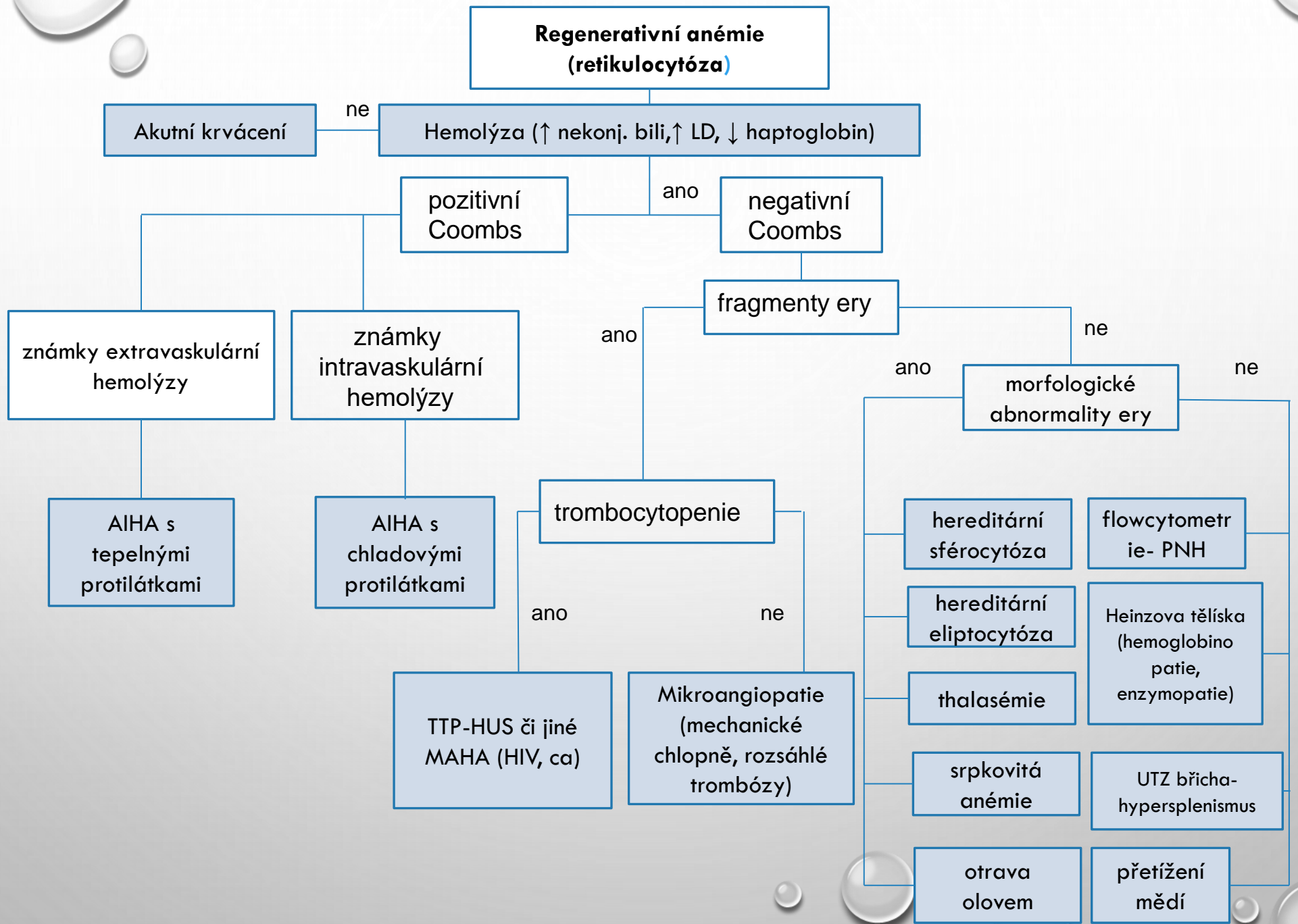
Pozitivní anamnestické údaje	Možná interpretace
dušnost, slabost, palpitace, závratě	nespecifické příznaky bez jednoznačného výstupu; v případě pocitů slabosti při lehké anémii vyl. sideropenii
krvácivé projevy	sideropenie, náchylnost ke krvácení, locus minoris resistentiae (nádor, zánět)
infekce, nádory, chronické záněty, teploty, onemocnění ledvin, porucha funkce štítnice	možná anémie chronických onemocnění, případně postižení dřeně při nádoru
toxické vlivy	alkohol, léky včetně výživových doplňků, benzol, olovo...
proběhlá žloutenka, tmavá moč	suspektní hemolytické anémie
třepení nehtů, lámání vlasů, poruchy polykání	sideropenie
způsob výživy, anorexie, hmotnostní úbytek	deficit železa, vit. B 12 u vegetariánů/veganů, podezření na nádorová on., anémii chronických chorob
parestezie, neurologický deficit u dětí	deficit B 12 či kyseliny listové
léky (antitrombotika, antirevmatika, jiné)	sideropenie, útlum krvetvorby
rodinný výskyt anémie	vrozené hemolytické anémie, vrozené poruchy krvetvorby

# KLINICKÉ VYŠETŘENÍ

Pozitivní klinický nález	Možná interpretace
kožní/slizniční změny: <ul style="list-style-type: none"><li>• žloutenka</li><li>• krvácení (hematomy, sufuze, petechie)</li><li>• bledost kůže/“slámové zbarvení“</li><li>• změny jazyka</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• hemolytické anemie</li><li>• sideropenické anemie</li><li>• bez dg. významu/perniciozní anemie</li><li>• podle typu deficit B 12/železa</li></ul>
změny sekundárních hemopoetických orgánů (uzliny, játra, slezina)	podezření na nádorové on. krvetvorby, v případech izolované splenomegalie i hemolýza
meléna, enterohagie, hemoroidy	sideropenie, anemie chronických onemocnění
změny při funkčním vyšetření CNS	deficit vitaminů B 12, kyseliny listové, vzácněji železa
srdce/cévní oběh	šelesty, tachykardie ev. známky městnání; obvykle bez významu po dif. dg. spíše v souvislosti s tíží anemie
hmatná rezistence/zjevný nádor	anemie chronických chorob, sideropenie, útlak kostní dřeně

# Hyporegenerativní anemie (retikulyocyty <math>50 \times 10^9/l</math>)





**Regenerativní anémie  
(retikulocytóza)**

Akutní krvácení ne **Hemolýza** (↑ nekonj. bili, ↑ LD, ↓ haptoglobin)

**pozitivní  
Coombs** ano **negativní  
Coombs**

**známky extravaskulární  
hemolýzy** **známky  
intravaskulární  
hemolýzy**

AIHA s  
tepelnými  
protilátkami

AIHA s  
chladovými  
protilátkami

**fragmenty ery**

**trombocytopenie** ano **morfologické  
abnormality ery** ne

**trombocytopenie**

TTP-HUS či jiné  
MAHA (HIV, ca)

Mikroangiopatie  
(mechanické  
chlopně, rozsáhlé  
trombózy)

hereditární  
sférocytóza

hereditární  
eliptocytóza

thalasémie

srpkovitá  
anémie

otrava  
olovem

flowcytometrie-  
PNH

Heinzova tělíska  
(hemoglobino-  
patie,  
enzymopatie)

UTZ břicha-  
hypersplenismus

















pretížení  
mědí

# ZÁKLADNÍ LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ PŘI DIF. DG. ANEMIÍ

- KO, DIFERENCIÁLNÍ ROZPOČET , RETIKULOCYTY
- MORFOLOGIE ERYTROCYTŮ V PERIFERNÍ KRVI
- FE V SÉRU, SAT. TRANSFERINU, FERRITIN,  
TRANSFERIN
- KYS. LISTOVÁ, VIT. B<sub>12</sub>, BILI, LD, EPO, EV. VSTŘEB.  
KŘIVKA FE, STOLICE NA OKULTNÍ KRVÁCENÍ .....
- VYŠETŘENÍ KOSTNÍ DŘENĚ (BARVENÍ FE)



# MORFOLOGIE ERYTROCYTŮ

Red cell morphology	Non-hemolytic	Red cell morphology	Hemolytic
 Normal		 Polychromasia	
 Macro-ovalocyte	Megaloblastic anemia	 Reticulocyte (supra-vital stain)	
 Microcyte	Iron deficiency, Thalassemia	 Spherocyte	Hereditary spherocytosis, Autoimmune hemolytic anemia
 Pencil cell	Iron deficiency	 Elliptocyte	Hereditary elliptocytosis
 Tear-drop cell	Myelofibrosis, Extramedullary hemopoiesis	 Stomatocyte	Liver disease
 Target cell	Liver disease, Hemoglobinopathies, Post-splenectomy	 Sickle cell	Sickle cell anemia
 Howell-Jolly body	Nuclear inclusion, Post-splenectomy	 Fragments	Microangiopathy, HUS, TTP, Cardiac valve, DIC
		 Blister cell	G6PD deficiency
		 Spur cell	Severe liver disease

# MORFOLOGICKÁ KLASIFIKACE

## STŘEDNÍ OBJEM ERYTROCYTŮ (MCV):

<84 FL	MIKROCYTÁRNÍ
84-95 FL	NORMOCYTÁRNÍ
>96 FL	MAKROCYTÁRNÍ

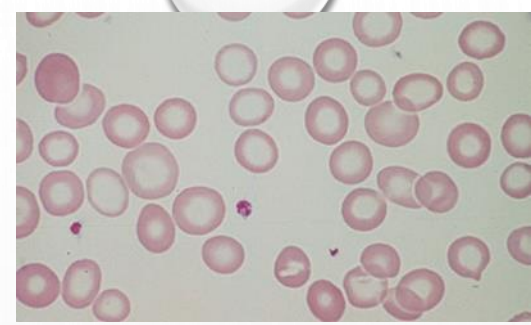
## STŘEDNÍ OBSAH HB V ERY (MCH):

28 - 34 PG	NORMOCHROMNÍ
< 28 PG	HYPOCHROMNÍ
> 34 PG	HYPERCHROMNÍ

## DISTRIBUČNÍ ŠÍŘE ERY (RDW) :

> 15,2	S ANIZOCYTÓZOU
< 15,2	HOMOGENNÍ

# MIKROCYTÁRNÍ HYPOCHROMNÍ ANEMIE



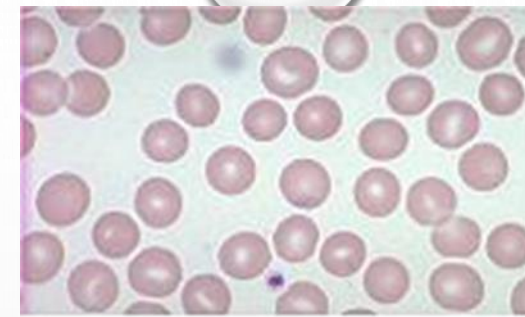
- SIDEROPENICKÉ ANEMIE
- THALASÉMIE

RDW>15,2

- 
- ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB
  - THALASÉMIE
  - SIDEROBLASTICKÉ ANEMIE

RDW<15,2

# NORMOCYTÁRNÍ NORMOCHROMNÍ ANEMIE



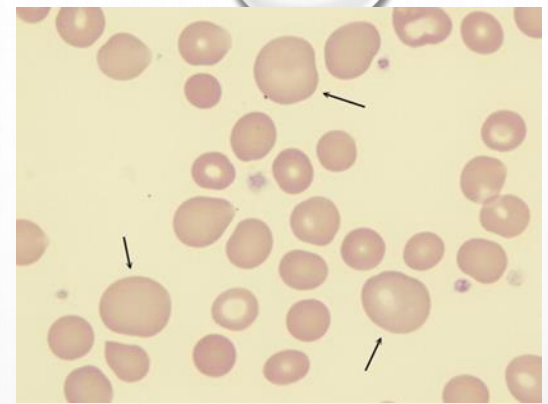
- INCIPIENTNÍ SIDEROPENICKÉ A.
- MYELOFIBRÓZA

RDW>15,2

- 
- APLASTICKÁ ANEMIE
  - ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB
  - AKUTNÍ POZTRÁTOVÁ A.
  - SIDEROBLASTICKÉ A.
  - HEMOLYTICKÉ ANÉMIE
  - ANEMIE PŘI RENÁLNÍM SELHÁNÍ

RDW<15,2

# MAKROCYTÁRNÍ ANEMIE



- MEGALOBLASTOVÉ ANEMIE- DEFICIT VIT. B 12  
NEBO FOLÁTU
  - SIDEROBLASTICKÉ ANEMIE
  - AUTOIMUNNÍ HEMOLYTICKÉ ANEMIE
- 

RDW>15,2

- APLASTICKÁ ANÉMIE, ČISTÁ APLAZIE ERYTROPOEZY
- MYELODYSPLASTICKÝ SYNDROM
- ANEMIE PŘI JATERNÍCH CHOROBÁCH, ALKOHOLISMUS
- HYPOTYREÓZA

RDW<15,2

# RETIKULOCYTY

- **SNÍŽENÉ**

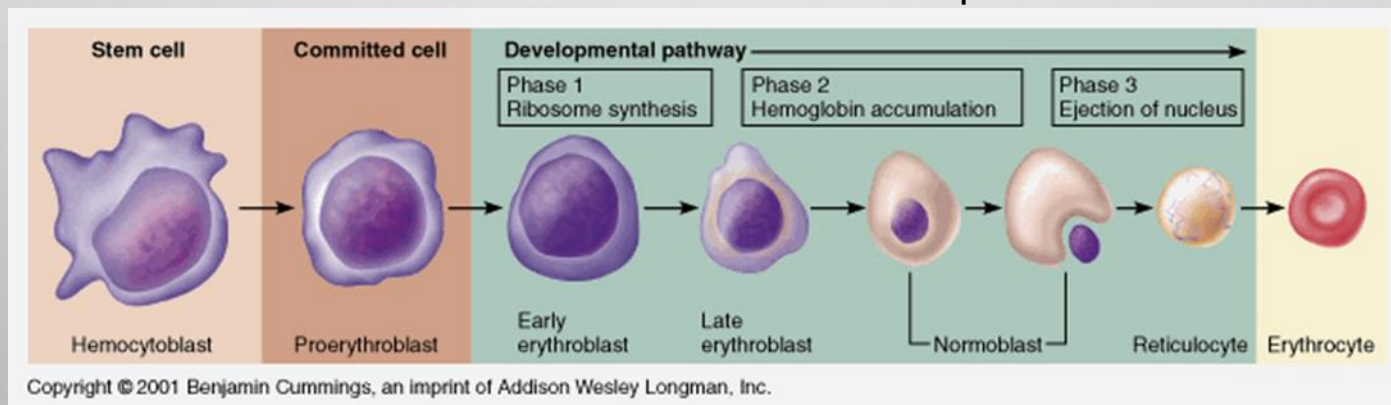
1. SIDEROPENICKÉ A.
2. MEGALOBLASTOVÉ A.
3. SIDEROBLASTICKÉ A.
4. KONGENITÁLNÍ  
DYSERYTROPOETICKÉ A.
5. MDS

- **ZVÝŠENÉ**

1. HEMOLYTICKÉ ANEMIE
2. CHRONICKÁ KREVNÍ ZTRÁTA

Retikulocytární index= retikulocyty (%)x (htk pac./htk norma)

Normální odpověď > 3%



# PATOFYZIOLOGICKÁ KLASIFIKACE

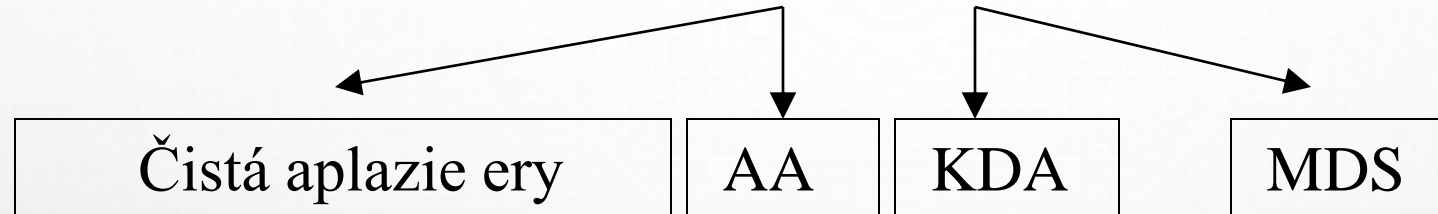
1. ANEMIE Z PORUCHY TVORBY ERYTROCYTŮ

2. ANEMIE ZE ZVÝŠENÉ ZTRÁTY ERYTROCYTŮ

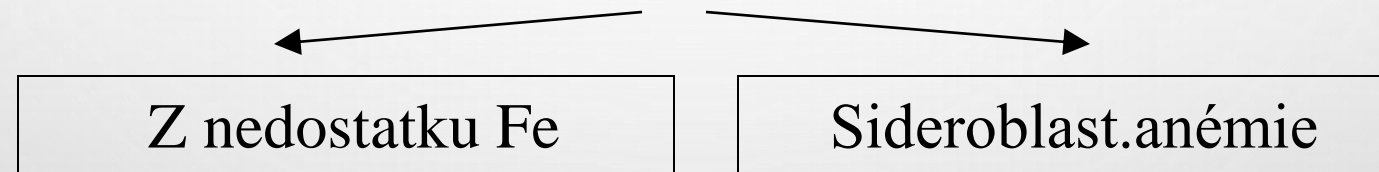
3. AKUTNÍ POSTHEMORHAGICKÁ ANEMIE

# ANEMIE Z PORUCHY TVORBY ERYTROCYTŮ

## 1. Porucha proliferace a diferenciace



## 2. Porucha syntézy hemu



## 3. Porucha syntézy DNA: megaloblastové

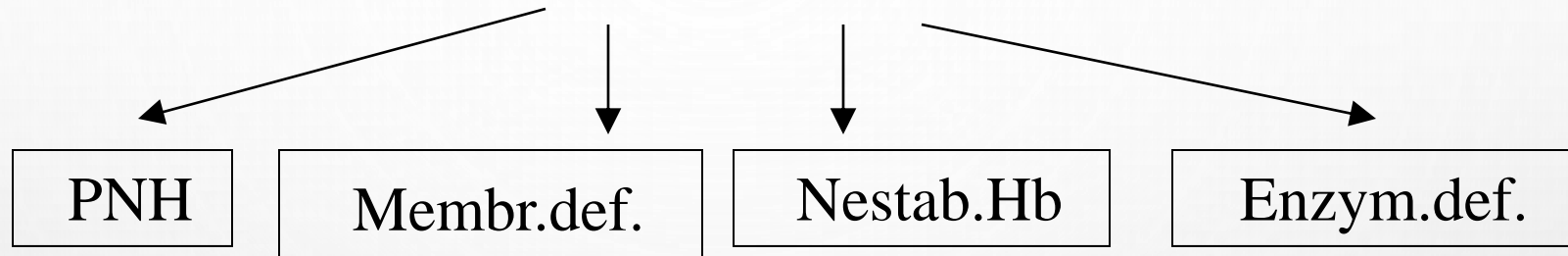
## 4. Porucha syntézy globinu



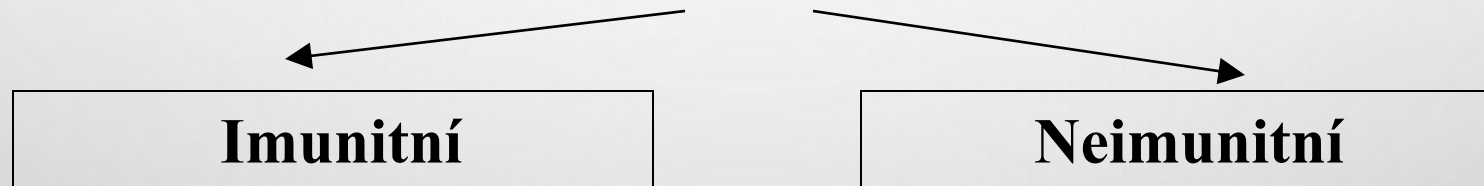


# ANEMIE ZE ZVÝŠENÉ ZTRÁTY ERY

## Korpuskulární HA



## Extrakorpuskulární HA



# NEJČASTĚJŠÍ MOŽNÉ PŘÍČINY ANÉMIE

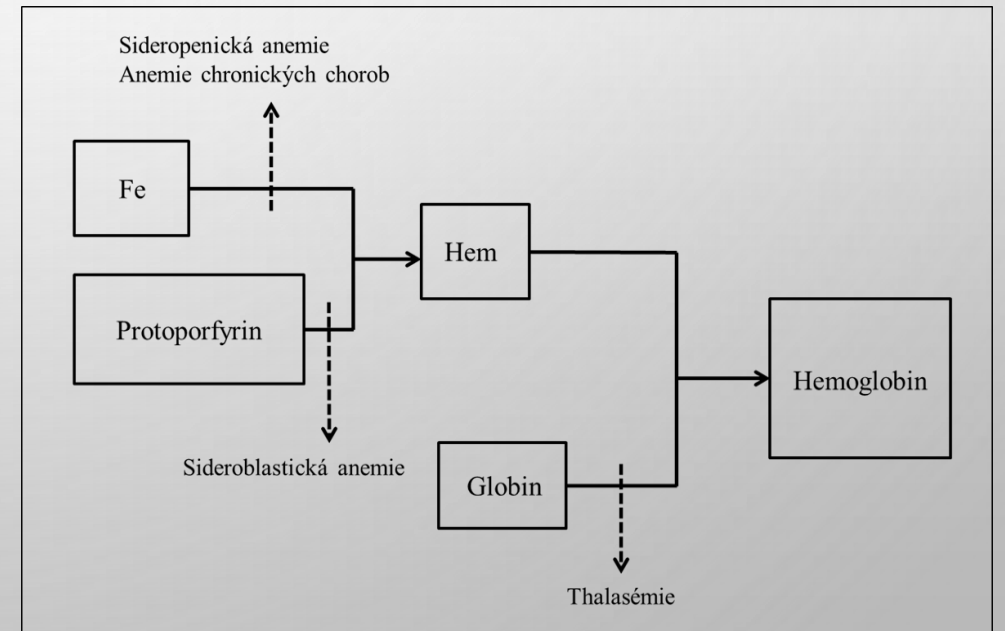
Základní patogenetický mechanismus	Nejčastější možné příčiny
Porucha tvorby erytrocytů	<ul style="list-style-type: none"><li>• nedostatek základních stavebních či regulačních látek tvorby erytrocytů: železo, vit. B 12, kyselina listová, vit. B6, EPO, hormony štítné žlázy, androgeny, bílkoviny...</li><li>• získané postižení KD: dřevňový útlum, melodysplázie, potížení dřevně nádorem</li><li>• vrozené poruchy včetně thalasémie</li></ul>
Nadměrná ztráta erytrocytů (hemolýza)	<ul style="list-style-type: none"><li>• vrozené: hereditární sférocytóza, deficit pyruvátkinázy, glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy, hemoglobinopatie</li><li>• získané: paroxysmální noční hemoglobinurie, autoimunní hemolytická anémie</li></ul>
Akutní ztráta krve	<ul style="list-style-type: none"><li>• problém primárně oběhový</li></ul>

# PREVALENCE RŮZNÝCH TYPŮ ANEMIE U DOSPĚLÝCH

1. SIDEROPENICKÁ ANEMIE	25 %
2. ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB	25 %
3. AKUTNÍ POSTHEMORAGICKÁ ANEMIE	25 %
4. MEGALOBLASTICKÉ ANEMIE	10 %
5. HEMOLYTICKÉ ANEMIE	< 10%
6. SELHÁNÍ KOSTNÍ DŘENĚ	< 10%

# MIKROCYTÁRNÍ ANEMIE

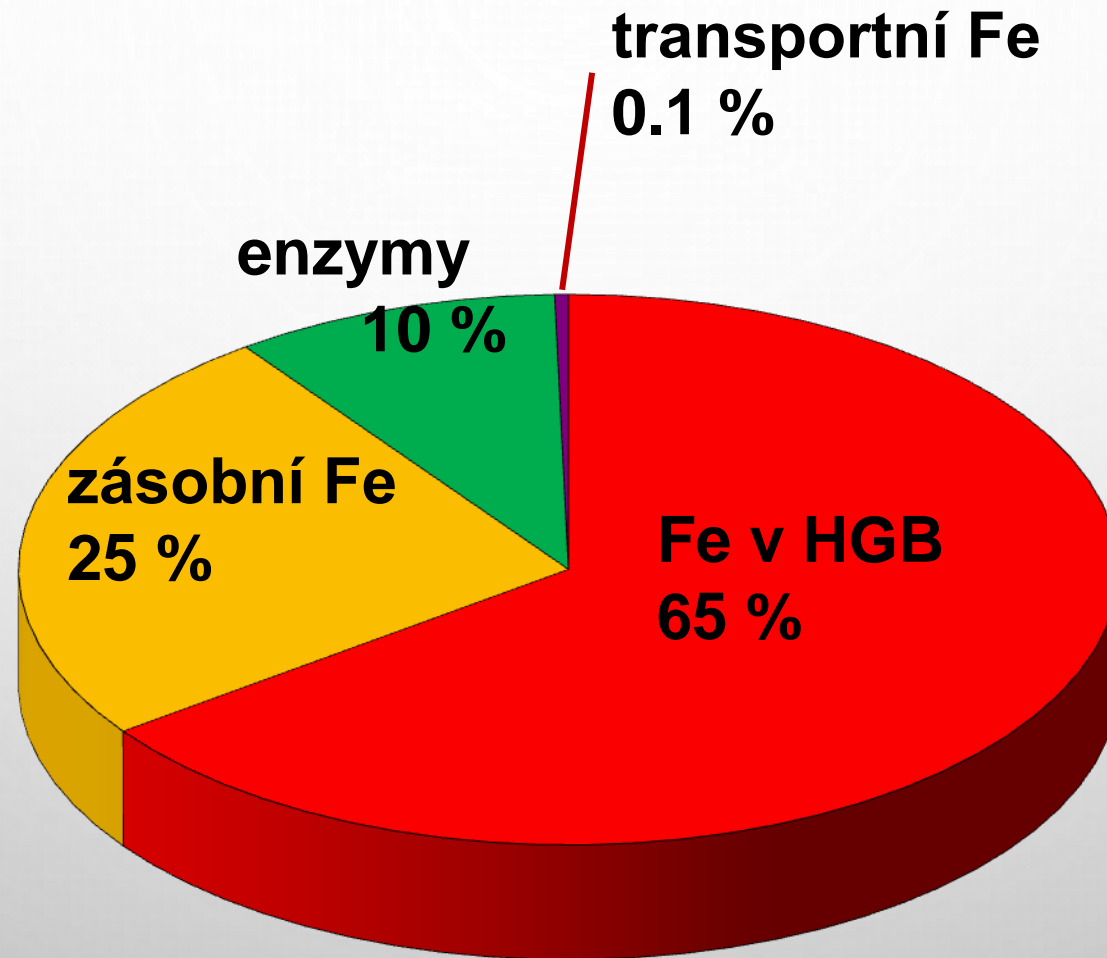
- SIDEROPENICKÁ ANEMIE
- THALASÉMIE
- ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB
- SIDEROBLASTICKÁ ANEMIE (NAPŘ. HEREDITÁRNÍ, OTRAVA OLOVEM)



# SIDEROPENICKÁ ANÉMIE

- NEJČASTĚJŠÍ ANÉMIE NA SVĚTĚ
- NEDOSTATEK ŽELEZA U 1/3 OBYVATEL PLANETY (WHO)
- V MNOHÝCH ZEMÍCH AFRIKY A JIŽNÍ ASIE VÍCE NEŽ 50% OBYVATELSTVA

# ROZLOŽENÍ FE V LIDSKÉM ORGANISMU CELKOVÝ OBSAH 4G



# NEDOSTATEK ŽELEZA

3 STUPNĚ NEDOSTATKU FE:

- **PRELATENTNÍ SIDEROPENIE-** POSTUPNÉ SNIŽOVÁNÍ ZÁSOb FE, NENÍ OVLIVNĚNA DODÁVKA FE DO ERYTROBLASTŮ KD
- **LATENTNÍ SIDEROPENIE-** ZÁSObY FE JSOU VYČERPÁNY, SNÍŽENA DODÁVKA PRO ERYTROPOEZU, NENÍ ANEMIE
- **MANIFESTNÍ SIDEROPENIE-** ROZVOJ ANEMIE Z NEDOSTATKU FE

# ROZLIŠENÍ STÁDIÍ DEFICITU FE

	PRELATENTNÍ	LATENTNÍ	MANIFESTNÍ
FE V SÉRU	NORM.	< 12	< 10
TRANSFERIN	NORM.	> 70	> 74
SAT TRANSFERINU	NORM.	< 15	< 10
<b>FERRITIN</b>	< 20	< 15	< 10
ZÁSOBNÍ FE V KD	LEHCE ↓	STŘEDNĚ ↓	VÝRAZNĚ ↓
<b>MCV</b>	NORM.	78-83	<78
MCH	NORM.	25-28	<25
MCHC	NORM.	NORM.	<320



# PŘÍČINY SIDEROPENICKÉ ANÉMIE

## A. Nadměrné ztráty

GIT- hemeroidy, hiátová hernie, divertikly, gastroduodenální vředy, jícnové varixy, polypy, nádory, gastritis, m. Crohn, ulcerózní colitis, léky (salicyláty, antikoagulancia, nesteroidní antirevmatika), parazité, angiodysplazie

Gynekologické- menorrhagie, metrorrhagie

Vylučovací ústrojí- hematurie, hemoglobinurie

Hemodialýza

Iatrogenní příčiny- dárci krve, opakované odběry u hospitalizovaných

Sebepoškozování u psychicky narušených jedinců

## B. Nedostatečný přívod

Nedostatek Fe v potravě

Porucha vstřebávání Fe- celiakie, resekce žaludku, zánětlivé procesy ve střevě nejrůznější geneze , infekce střevními parazity, hojně fytátů v potravě

## C. Zvýšená spotřeba

Těhotenství, laktace

Růst

Léčba erythropoetinem

# KLINICKÉ PŘÍZNAKY SIDEROPENICKÉ ANÉMIE



Nespecifické a obecné příznaky anémie	Únavnost, slabost, dušnost při námaze, palpitace, bledost, poruchy koncentrace, snížená tolerance zátěže
Neuromuskulární systém	Zvýšená tvorba laktátu při zátěži, svalová slabost, neurastenie, neuralgie, snížená citlivost, parestezie, poruchy kognitivně- behaviorálních funkcí
Epitel	Fragilita nehtů, ztenčení nehtů až koilonychie (pozdní změny), atrofie linguálních papil, glositida, angulární stomatitida, dysfagie (řasy či striktury jícnu- Plummerův-Winsonův syndrom či Kellyho- Patersonův syndrom)
Imunitní systém	Defekty specifické celulární imunity, defektní fagocytární funkce
Pica	Pagofagie (led), geofagie (hlína), amylofagie (prádelní škrob)
Skeletální systém	U plodů a dětí při výrazné sideropenii poruchy růstu
Jiné	Snížená citlivost na chlad Mírná splenomegalie

# KLINICKÉ PŘÍZNAKY SIDEROPENICKÉ ANÉMIE - OBRAZEM

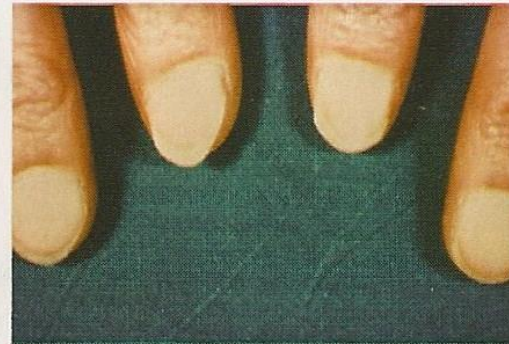
Clinical Signs of Iron Deficiency Anemia (source: Hoffbrand et al. 2003)



Dirty brown skin color



Angular stomatitis



Longitudinal grooves in finger nails



Smooth tongue



Typical spoon nails

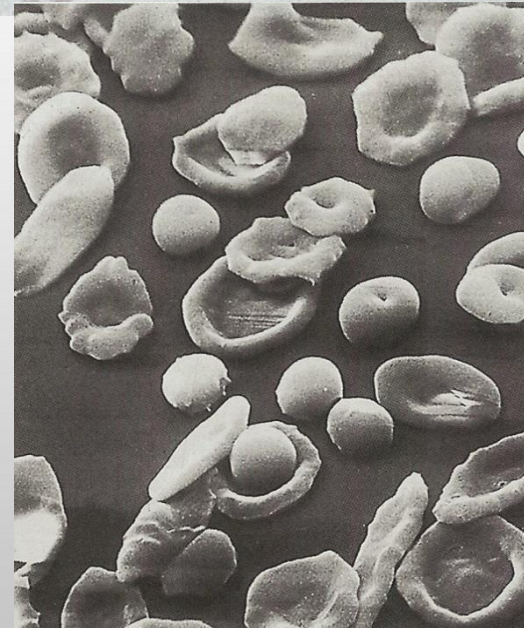
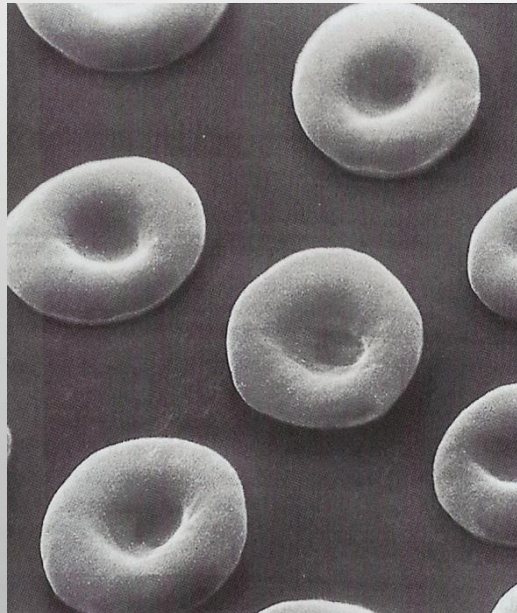
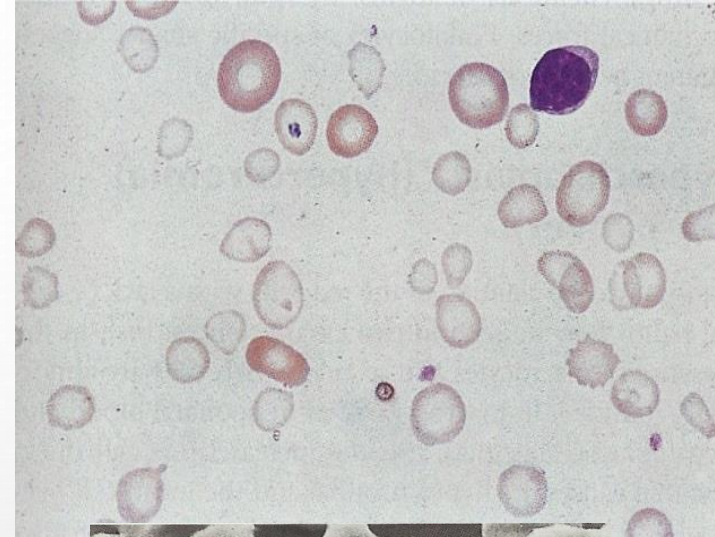


Pallor of conjunctiva

# LABORATORNÍ ZNÁMKY SIDEROPENICKÉ ANEMIE

- MIKROCYTÁRNÍ HYPOCHROMNÍ ANÉMIE
- ANIZOCYTÓZA, POIKILOCYTÓZA, ANULOCYTY
- POČET RETIKULOCYTŮ NORMÁLNÍ / MÍRNĚ ZVÝŠENÝ
- V KOSTNÍ DŘENI SNÍŽENÝ POČET SIDEROFÁGŮ I SIDEROBLASTŮ
- ZVÝŠENÁ HLADINA SOLUBILNÍCH RECEPTORŮ TRANSFERINU (NEOVLIVNĚNA REAKCÍ AKUTNÍ FÁZE)
- POČET TROMBOCYTŮ BÝVÁ ZVÝŠEN (CCA  $400 \times 10^9/L$ )

# PERIFERNÍ KREV - NORMÁLNÍ NÁLEZ X SIDEROPENICKÁ ANÉMIE



# SOLUBILNÍ TRANSFERINOVÉ RECEPTORY

- HLADINA SOLUBILNÍCH TRANSFERINOVÝCH RECEPTORŮ JE PŘÍMO ÚMĚRNÁ EXPRESI TRANSFERINOVÝCH RECEPTORŮ NA PREKURZORECH ERYTROCYTÁRNÍ ŘADY
- PŘI NEDOSTATKU FE INDUKCE SYNTÉZY TĚCHTO RECEPTORŮ
- NEJSOU OVLIVNĚNY ZÁNĚTLIVOU REAKCÍ
- **ZVÝŠENÁ HLADINA U SIDEROPENICKÉ ANÉMIE**
- **NORMÁLNÍ U ANÉMIE CHRONICKÝCH ONEMOCNĚNÍ**
- FERITINOVÝ INDEX (FI)=STFR/LOG FERRITIN (ZVÝŠENÍ U SIDEROPENICKÉ ANÉMIE, SNÍŽENÍ U ACD)

# FERRITIN A DIAGNÓZA DEFICITU FE

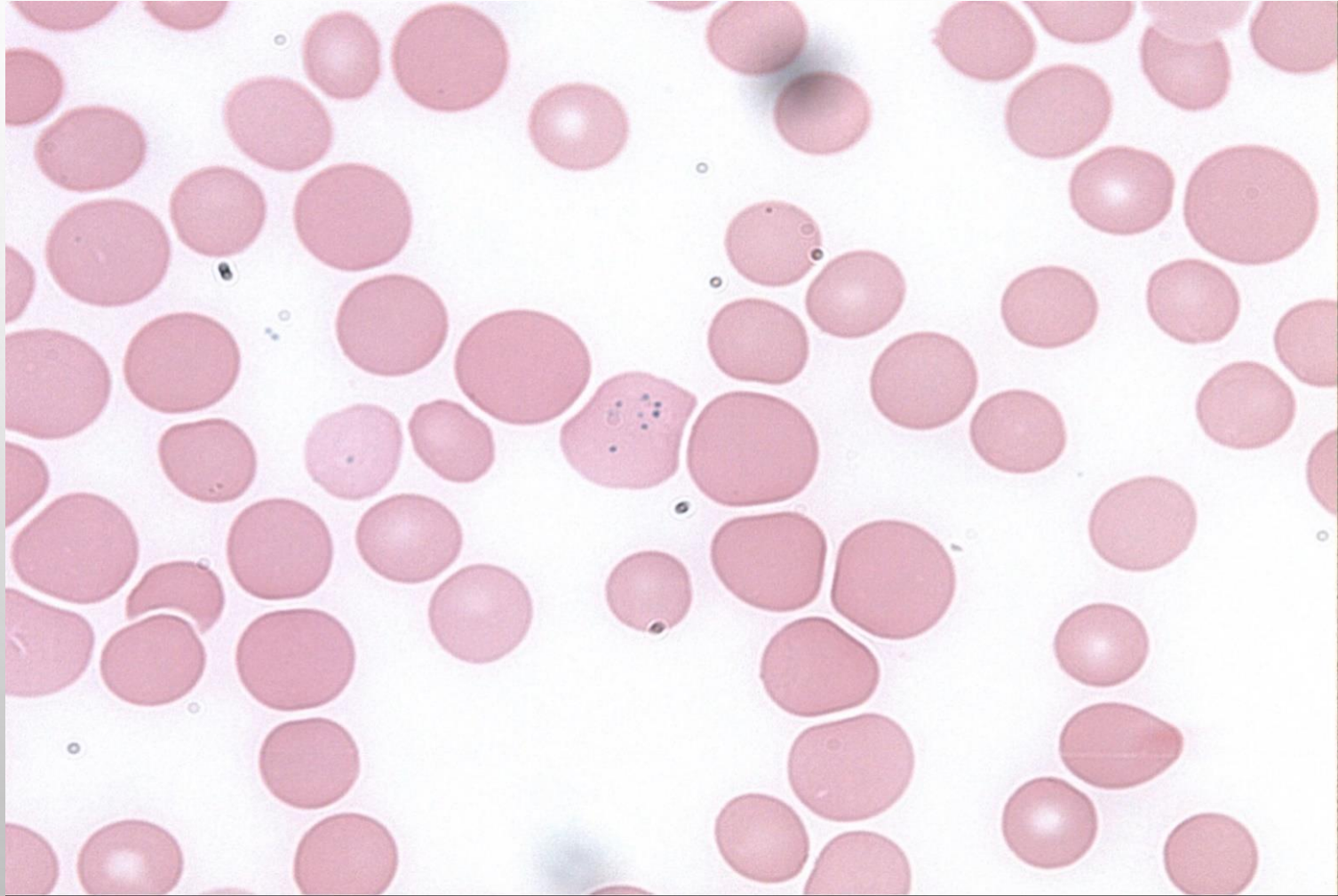
- **KONCENTRACE FERRITINU V SÉRU JE NEJVÝZNAMNĚJŠÍ HODNOTOU PRO DIAGNÓZU DEFICITU FE**
- FERRITIN JE VŠAK TAKÉ PROTEIN AKUTNÍ FÁZE!  
NEMUSÍ BÝT SNÍŽENÝ U CHRONICKÉHO ZÁNĚTU  
FERRITIN > 100 UG/L ČINÍ DEFICIT FE NEPRAVDĚPODOBNÝM
- DIAGNÓZA DEFICITU FE PŘI ZÁNĚTU NEBO NÁDORU  
SNÍŽENÁ SATURACE TRANSFERINU  
VYŠETŘENÍ KOSTNÍ DŘENĚ  
TERAPEUTICKÝ TEST: LÉČBA FE PO DOBU 3 TÝDNŮ

# HODNOCENÍ NEHEMOVÉHO FE V KOSTNÍ DŘENI

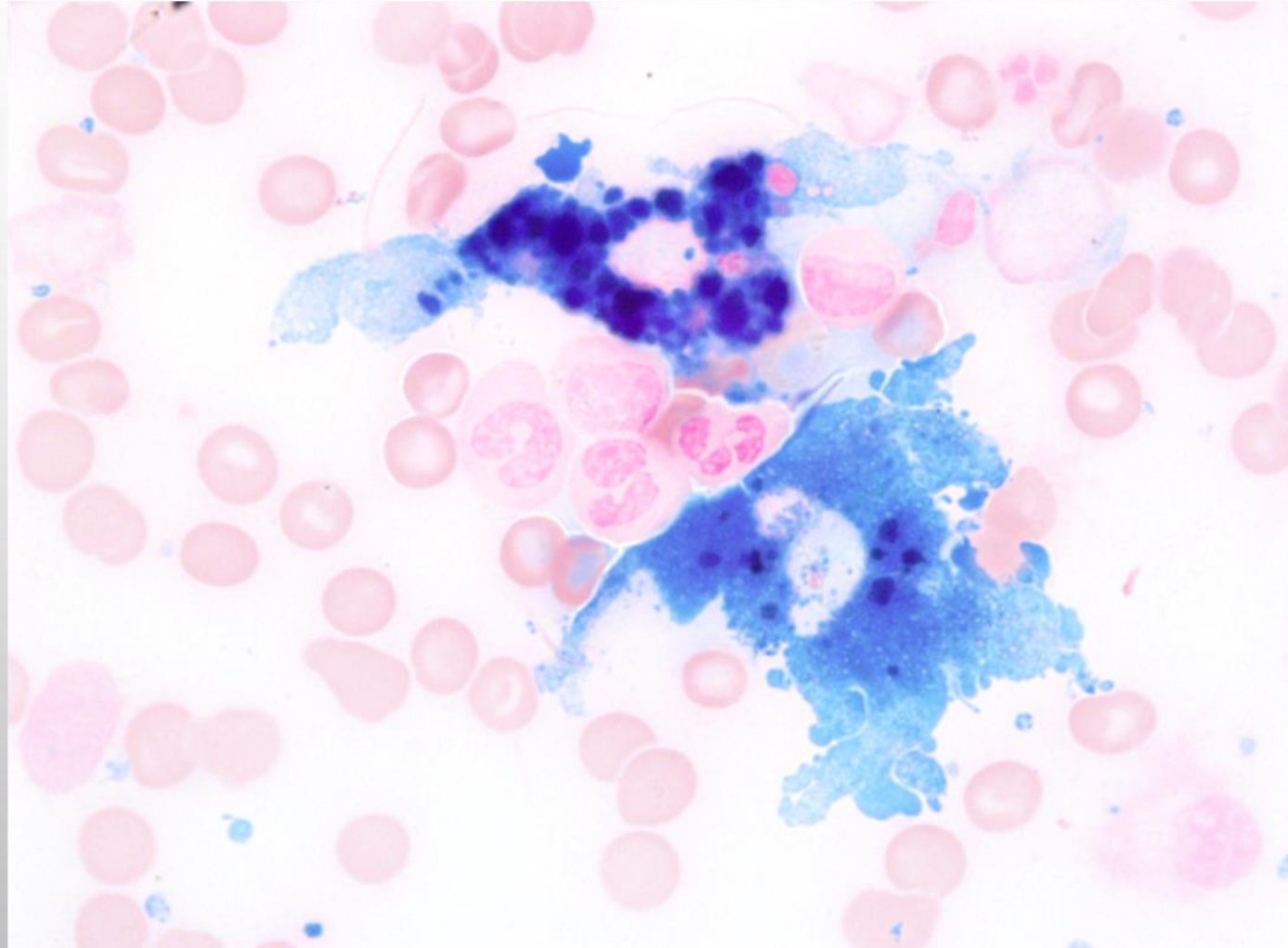
SIDEROCYTY	ERYTROCITY SE ZELENOMODRÝMI GRANULY V CYTOPLAZMĚ
SIDEROBLASTY	ERYTROBLASTY (POLYCHROMNÍ) 1-3 GRANULA (NORMA 20-60%)
PRSTENČITÉ SIDEROBLASTY	ČETNÁ ZRNKA VYTVÁŘEJÍ KOLEM JÁDRA PRSTENEC
SIDEROFÁGY	MAKROFÁGY
EXTRACEL. FE	PŘÍTOMNO, OJEDINĚLÉ NEBO NEPŘÍTOMNO



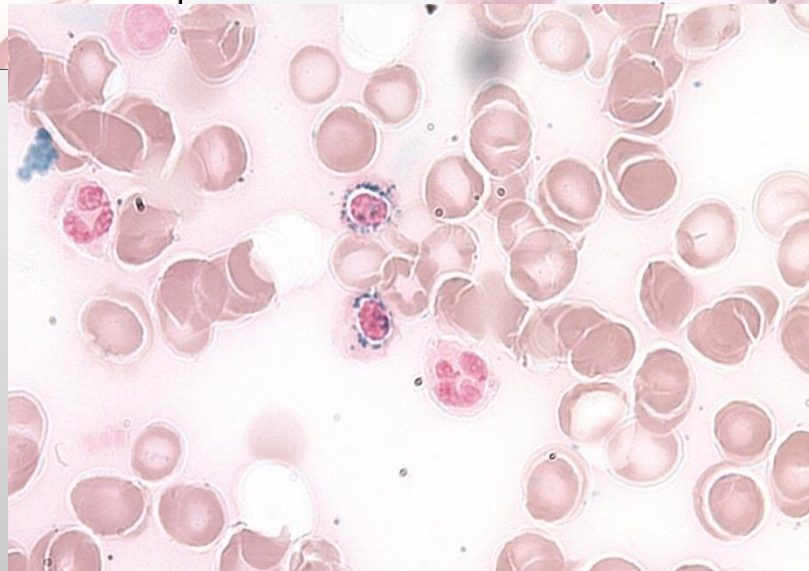
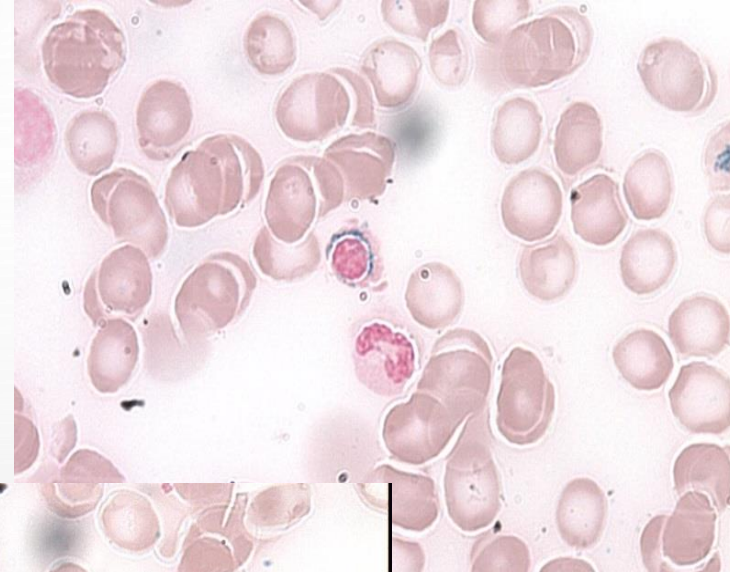
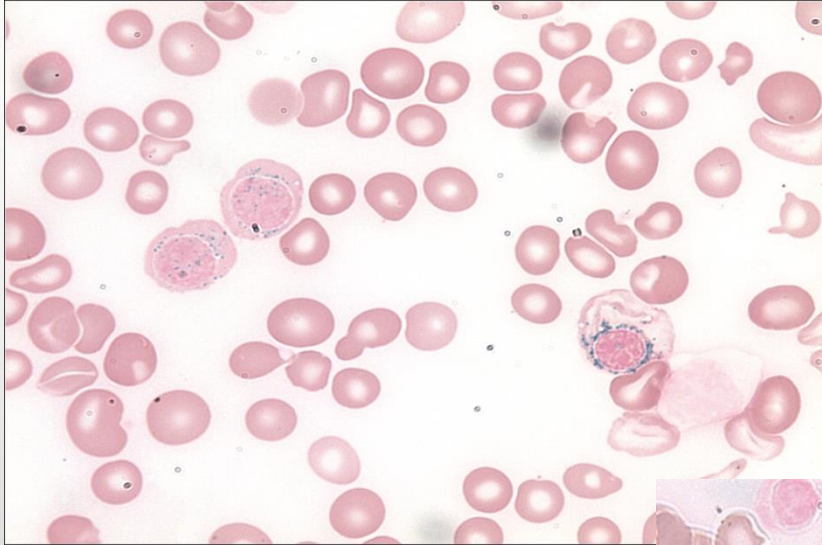
# SIDEROCYTY



# ZÁSOBNÍ FE (ACD)



# PRSTENČITÉ SIDEROBLASTY

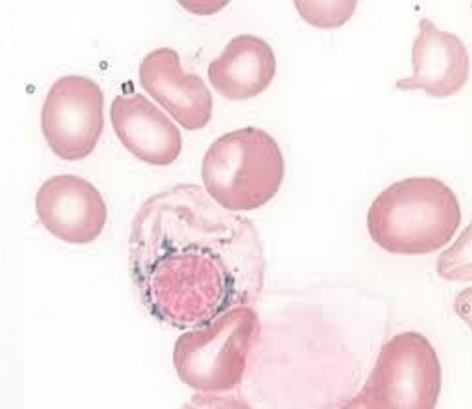


# THALASEMIE

- DEFEKTNÍ SYNTÉZA ALFA NEBO BETA - GLOBINOVÉHO ŘETĚZCE
- **THALASEMIA MINOR-** HETEROZYGOTNÍ MUTACE BUĎ ALFA-GLOBINOVÉHO GENU (HBA) NEBO BETA-GLOBINOVÉHO GENU (HBB)- ASYMPTOMATICKÝ PRŮBĚH NEBO MÍRNÁ ANEMIE
- **THALASEMIA INTERMEDIA-** MÍRNĚJŠÍ FORMY HOMOZYGOTNÍ BETA-THALASEMIE, KOMBINOVANÉ DEFEKTY ALFA A BETA THALASÉMIE, BETA THALASEMIE S VYSOKÝMI HLADINAMI HbF- TEŽKÁ MIKROCYTÁRNÍ HYPOCHROMNÍ ANEMIE, ORGANOMEGALIE A SEKUNDÁRNÍ KOSTNÍ ZMĚNY
- **THALASEMIA MAJOR-** ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ ANEMIE JAKO VÝSLEDEK HOMOZYGOTNÍ DELECE BETA-GLOBINOVÉHO GENU, MANIFESTACE OBVYKLE V PRVNÍCH 2 LETECH ŽIVOTA, TRANSFUZE-DEPENDENTNÍ, ZMĚNY SKELETU ZPŮSOBENÉ KOMPENZATORNÍ HYPERPLAZIÍ KOSTNÍ DŘENĚ S RŮSTOVOU RETARDACÍ

DIAGNÓZA ZALOŽENA NA KVANTITATIVNÍM MĚŘENÍ HEMOGLOBINU A, A<sub>2</sub>, F A H, VYŠETŘENÍ KOSTNÍ DŘENĚ NENÍ OBVYKLE NUTNÉ.

# SIDEROBLASTICKÁ ANEMIE



- INCIDENCE 1-3/100 000 OBYV.
- PRSTENČITÉ SIDEROBLASTY V KD
- KONGENITÁLNÍ NEBO ZÍSKANÉ, ALTERACE BIOSYNTÉZY HEMU, DEFEKTY MITOCHONDRIÁLNÍCH PROTEINŮ
- ANEMIE JE ZPŮSOBENA INEFEKTIVNÍ ERYTROPOÉZOU, JEŽ VEDE K SYSTÉMOVÉMU PŘETÍŽENÍ FE
- ANEMIE U **KONGENITÁLNÍ** SIDEROBLASTICKÉ ANEMIE JE TYPICKY MIKROCYTÁRNÍ A HYPOCHROMNÍ, V PERIFERNÍ KRVI JE DIMORFNÍ POPULACE
- VYŠŠÍ MCV ZVLÁŠTĚ U MITOCHONDRIÁLNÍCH FOREM ONEMOCNĚNÍ
- **ZÍSKANÉ:** CHRONICKÝ ABUSUS ALKOHOLU, DEFICIT MĚDI A HYPOTERMIE JSOU NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINY ZÍSKANÝCH METABOLICKÝCH SIDEROBLASTICKÝCH ANEMIÍ
- NĚKTERÉ LÉKY ZPŮSOBUJÍ SIDEROBLASTICKOU ANEMII- ATB, HORMONY, CHEMOTERAPEUTIKA
- MDS

# DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA MIKROCYTÁRNÍCH ANEMIÍ

	<b>IDA</b>	<b>ACD</b>	<b>sideroblastická a.</b>	<b>thalasemie</b>
<b>anemie</b>	mírná až závažná	mírná až středně těžká	variabilní	mírná
<b>MCV</b>	↓	n. nebo ↓	n. nebo ↓	↓
<b>ferritin</b>	↓	n. nebo ↑	↑	n. nebo ↑
<b>Fe v séru</b>	↓	↓	↑	n.
<b>transferin</b>	↑	n. nebo ↓	n. nebo ↓	n.
<b>saturace transferinu</b>	↓	n. nebo ↓	↑	n.

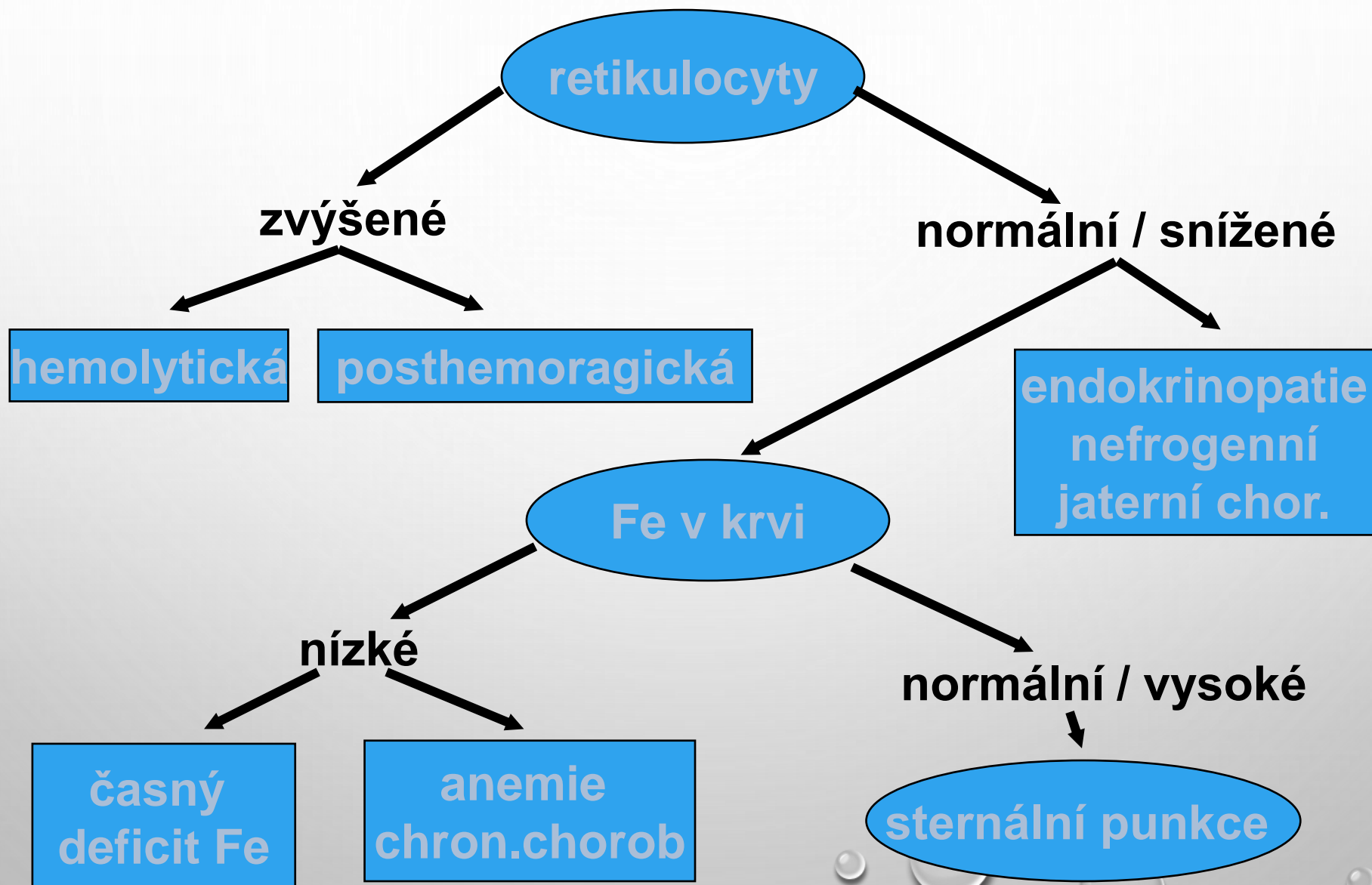
# NORMOCYTÁRNÍ ANEMIE

ANEMIE DOPROVÁZENÁ HODNOTAMI STŘEDNÍHO OBJEMU ERYTROCYTŮ (MCV)

V NORMÁLNÍM ROZMEZÍ

- SNÍŽENÍM PRODUKCE ERYTROCYTŮ (ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB, APLASTICKÁ ANEMIE)
- ZVÝŠENÁ DESTRUKCE NEBO ZTRÁTA ERYTROCYTŮ (HEMOLÝZA, POSTHEMORAGICKÁ ANEMIE)
- NEKOMPENZOVANÉ ZVÝŠENÍ PLAZMATICKÉHO OBJEMU (NADBYTEK TEKUTIN)
- KOMBINACE STAVŮ VEDOUCÍCH K MIKROCYTÁRNÍ A MAKROCYTÁRNÍ ANEMII

# NORMOCHROMNÍ NORMOCYTÁRNÍ ANEMIE





# PŘÍČINY NORMOCYTÁRNÍCH ANEMIÍ

- ❑ ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB
- ❑ NUTRIČNÍ ANEMIE (POČÍNAJÍCÍ SIDEROPENICKÁ ANEMIE)
- ❑ ANEMIE PŘI CHRONICKÉM SELHÁVÁNÍ LEDVIN
- ❑ ANEMIE PŘI CHRONICKÉM SRDEČNÍM SELHÁNÍ
- ❑ HEMOLYTICKÉ ANEMIE
- ❑ PRIMÁRNÍ PORUCHA KOSTNÍ DŘENĚ
  - APLASTICKÁ ANEMIE, ČISTÁ APLAZIE ČERVENÉ KREVNÍ ŘADY
  - MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM
  - PAROXYSMÁLNÍ NOČNÍ HEMOGLOBINURIE
- ❑ SEKUNDÁRNÍ PORUCHA KOSTNÍ DŘENĚ
  - LÉKY, TOXINY, RADIACE, VIROVÉ INFEKCE
  - MYELOFIBRÓZA
  - INFILTRACE KOSTNÍ DŘENĚ (HEMATOLOGICKÁ A JINÁ NÁDOROVÁ ON.)
  - JATERNÍ CHOROBY
  - ENDOKRINOLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ

The background features a light gray gradient with several realistic water droplets of various sizes scattered across the surface. A faint, circular, concentric pattern is visible in the upper-middle section of the image.

# **ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB**

## **ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB, ACD (ANAEMIA OF CHRONIC DISEASE)**

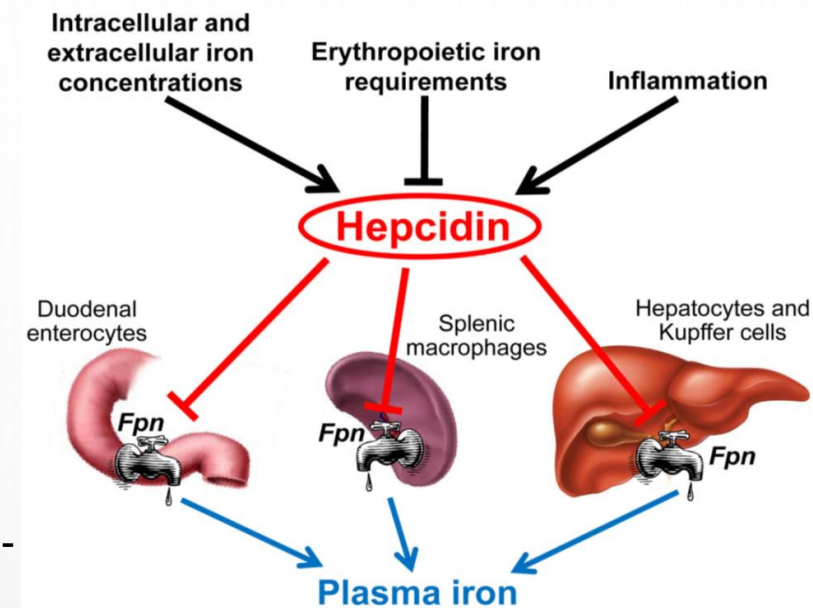
- OZNAČENÍ PRO SPECIFICKOU SKUPINU ZÍSKANÝCH ANEMIÍ VYSKYTUJÍCÍCH SE U ŘADY CHRONICKÝCH ONEMOCNĚNÍ (TRVAJÍCÍCH DÉLE NEŽ 1-2 MĚSÍCE)
- NEZAHHRNUJE ANEMIE Z KREVNÍCH ZTRÁT, HEMOLÝZY, INFILTRACE KOSTNÍ DŘENĚ
- OBVYKLE NEJSOU ŘAZENY ANEMIE PROVÁZEJÍCÍ CHRONICKÁ JATERNÍ, LEDVINNÁ ČI ENDOKRINNÍ ON. (MULTIFAKTORIÁLNÍ ETIOLOGIE, ACD JE JEN JEDNOU Z KAUZÁLNÍCH PŘÍČIN)
- NEJČASTĚJŠÍ TYP ANEMIE U HOSPITALIZOVANÝCH PACIENTŮ A NEMOCNÝCH V POKROČILÉM VĚKU
- VÝSKYT U VÍCE NEŽ 1/2 NEMOCNÝCH S CA, U ZÁNĚTLIVÝCH STAVŮ INCIDENCE KLESÁ
- MEZIOBOROVÝ PROBLÉM
- ČASTO ZAMĚŇOVÁNA ZA SIDEROPENICKOU ANEMII A NESPRÁVNĚ LÉČENA

# ETIOLOGIE ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB

- ❑ **CHRONICKÉ INFEKCE** (OSTEOMYELITIDA, CHRONICKÝ ZÁNĚT LEDVIN A MOČOVÝCH CEST, INFEKCE HIV, CHRONICKÉ KOŽNÍ PROCESY- DEKUBITY, BÉRCOVÉ VŘEDY...)
- ❑ **CHRONICKÉ NEINFEKČNÍ ZÁNĚTLIVÉ STAVY** (SYSTÉMOVÉ ONEMOCNĚNÍ POJIVA, NESPECIFICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY, GLOMERULONEFRITIDY, REVMATOIDNÍ ARTRITIS...)
- ❑ **NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ** (SOLIDNÍ NÁDORY A HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY)
- ❑ **TRAUMATICKÉ A POOPERAČNÍ STAVY** (POŠKOZENÍ TEPEM, STAVY PO TRANSPLANTACI ORGÁNŮ, CHRONICKÉ REJEKCE)

# PATOGENEZE ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB

- ⊙ **ZVÝŠENÁ PRODUKCE ZÁNĚTLIVÝCH CYTOKINŮ** (TNF A, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10)
- ⊙ **ZVÝŠENÁ PRODUKCE HEPCIDINU V JÁTRECH** (CENTRÁLNÍ REGULAČNÍ PROTEIN PRO METABOLISMUS ŽELEZA)



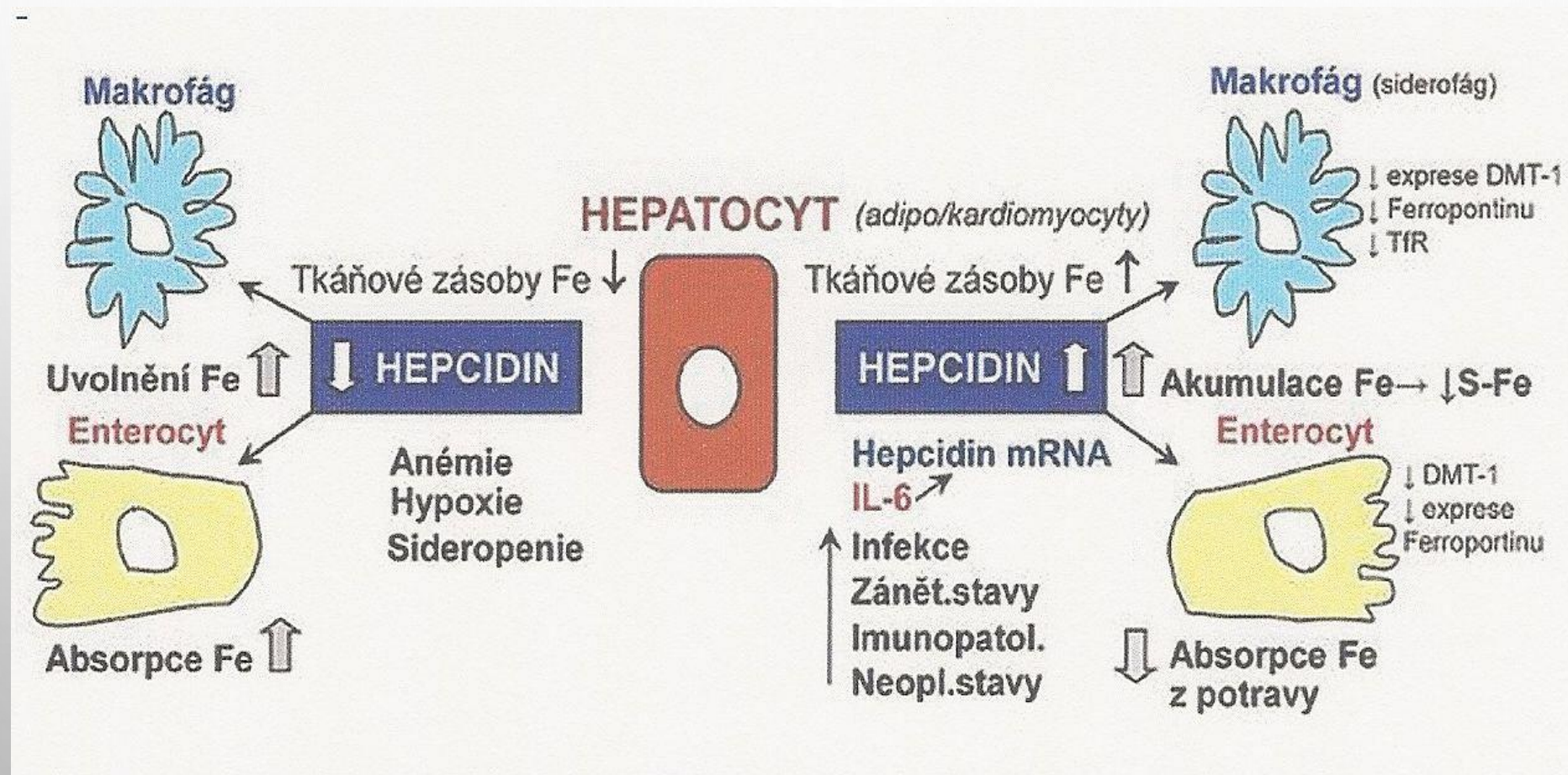
- ⊙ **RELATIVNÍ NEDOSTATEK ŽELEZA PRO ERYTROPOEZU**
- ⊙ **SUPRESE ERYTROIDNÍCH PROGENITORŮ (BFU-E) I PREKURZORŮ (CFU-E)**
- ⊙ **REDUKCE TVORBY ENDOGENNÍHO ERYTROPOETINU, RESP. VZNIKÁ JEHO RELATIVNÍ NEDOSTATEK**
- ⊙ **VZNIKÁ PARCIÁLNĚ INEFEKTIVNÍ ERYTROPOEZA A ERYTROFAGOCYTÓZA, PŘEŽÍVÁNÍ ERYTROCYTŮ JE OBVYKLE ZKRÁCENO**

# HEPCIDIN - KLÍČOVÁ ROLE PŘI ROZVOJI ACD

- ⊙ KLÍČOVÝ DYNAMICKÝ REGULÁTOR HOMEOSTÁZY ŽELEZA
- ⊙ PODÍLÍ SE NA PROCESU RYCHLÉ DEGRADACE FERROPORTINU (TRANSMEBRÁNOVÝ PŘENAŠEČ FE) V BUŇKÁCH (MAKROFÁGY, ENTEROCYTY, HEPATOCYTY)
- ⊙ PRODUKOVÁN V JÁTRECH
  - PŘI ZÁNĚTU A U NÁDORŮ (PŮSOBENÍM IL-6)
  - PŘI VYSOKÉM PŘÍVODU FE
- ⊙ *NEGATIVNÍ REGULÁTOR PROCESU ABSORPCE FE V ENTEROCYTECH A UVOLŇOVÁNÍ FE V MONOCYTO-MAKROFÁGOVÉM SYSTÉMU*
- ⊙ POKLES HLADINY FE V KRVÍ MŮŽE BÝT PŘITOM MECHANISMEM PŘIROZENÉ IMUNITY - ANTIMIKROBIÁLNÍ PEPTID

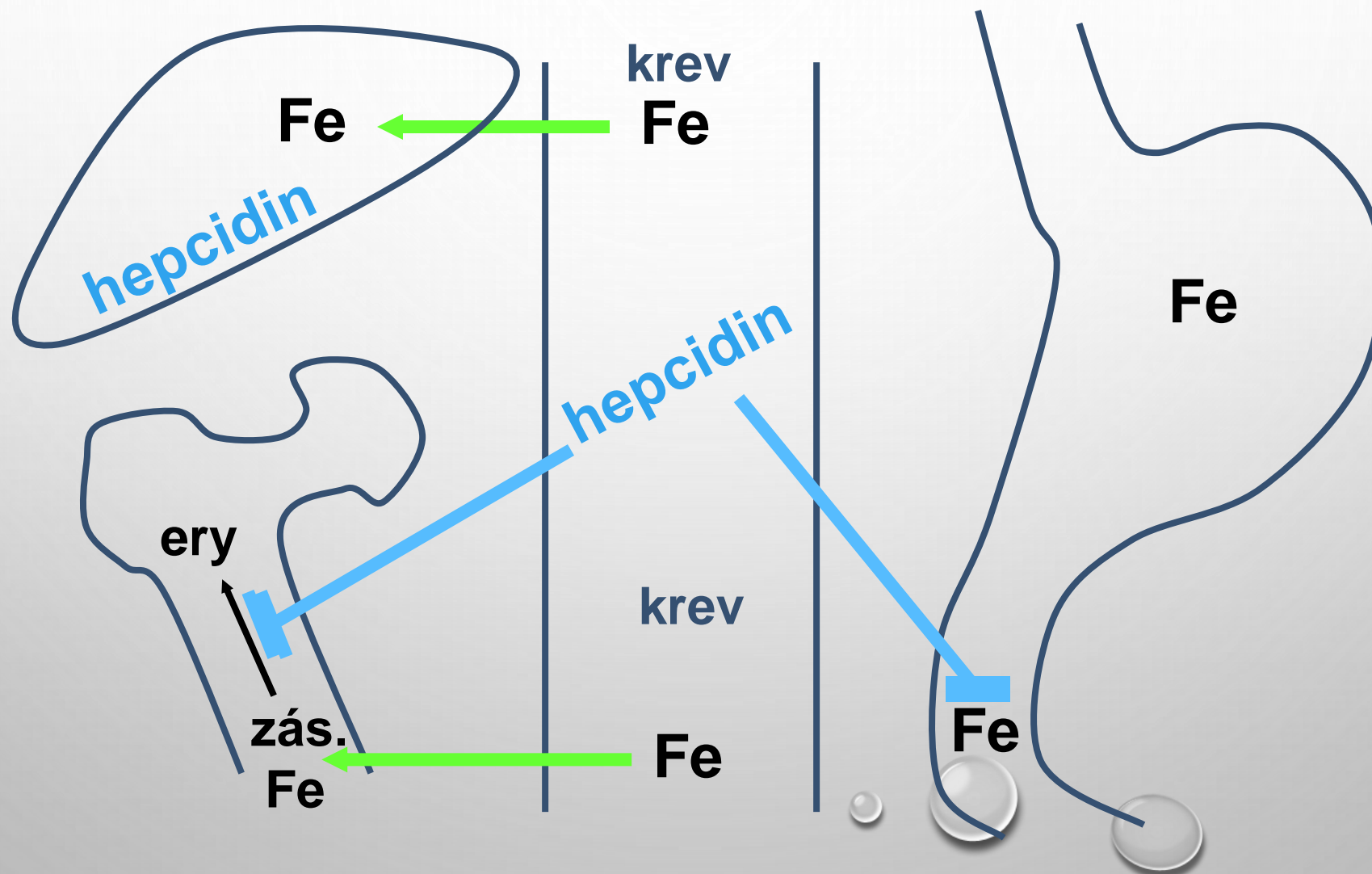
# HEPCIDIN

## - ROLE V METABOLISMU ŽELEZA



Převzato z Ščudla V. Postgraduální medicína

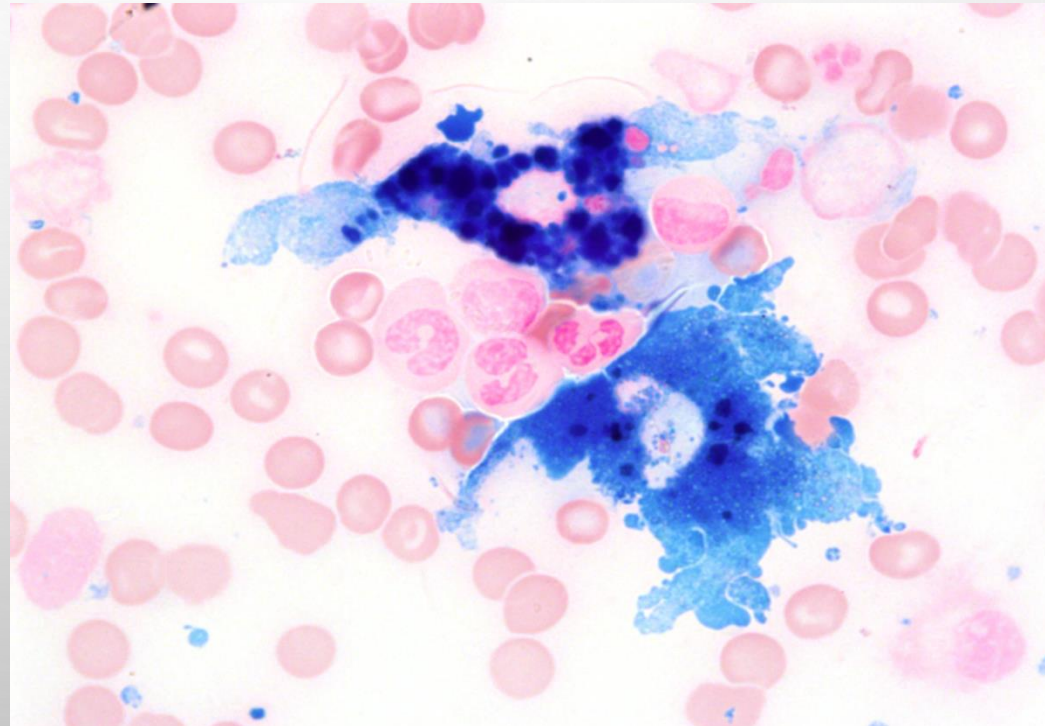
# ÚČINEK HEPCIDINU NA PŘESUNY FE V ORGANISMU





# ANEMIE CHRONICKÝCH CHOROB

- ❑ NENÍ VÝRAZNÁ ANIZOCYTÓZA (RDW V NORMĚ NEBO LEHCE ZVÝŠENÁ)
- ❑ NORMÁLNÍ NEBO SNÍŽENÉ RETIKULOCYTY
- ❑ DŘEŇ JE NORMÁLNĚ BUNĚČNÁ (NEJSOU-LI METASTÁZY), NENÍ ZMNOŽENÍ ERYTROPOEZY
- ❑ FE V MAKROFÁZÍCH KOSTNÍ DŘENĚ JE NORMÁLNÍ NEBO I ZVÝŠENÉ (MAKROFÁGY VYPLNĚNÉ ŽELEZEM)

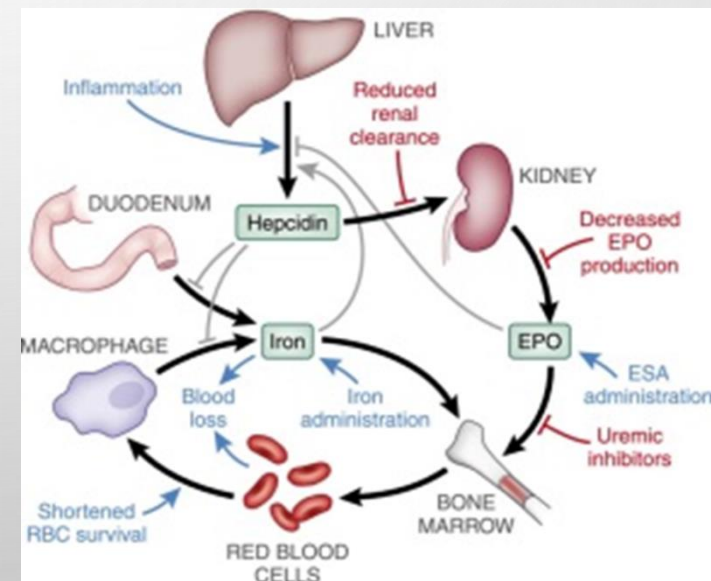


# DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA ACD

	<b>ACD</b>	<b>IDA</b>	<b>Kombinace ACD a IDA</b>
MCV (fl)	N-↓ (>72)	↓/↓↓↓	↓
RDW	↑- N	↑	↑
S-Fe	↓	↓↓/↓↓↓	↓
S- ferritin (ug/l)	N- ↑	↓ (<20)	< 30 → sideropenie
S- transferin	↓- N	↑	↓
saturace transf.(%)	N- ↓	↓	↓
sTfR (0,8- 3,1 mg/l)	N	↑ (2,0-20,0)	N- ↑
sTfR/log.ferritin (0,3- 2,5)	< 1,0	> 2,0	> 2,0
S- hepcidin	↑	↓	↓
KD- sideroblasty	↓ (< 20%)	↓	↓
KD- siderofágy	N- ↑	↓- 0	↓- 0
Fe-absorpční test (10-20 mg p.o.)	negativní	dobrá resorpce	resorpce

# ANEMIE PŘI CHRONICKÉM SELHÁNÍ LEDVIN

- ❑ NORMOCYTÁRNÍ NORMOCHROMNÍ ANEMIE
- ❑ HYPOPROLIFERATIVNÍ (SNÍŽENÉ RETIKULOCYTY)
- ❑ NUTNO ZVAŽOVAT PŘI POKLESU GF POD 30 ML/MIN



# MAKROCYTÁRNÍ ANEMIE

# ROZDĚLENÍ MAKROCYTÁRNÍCH ANEMIÍ (MCV > 96 FL)

- **MEGALOBLASTICKÉ (TZV. MEGALOBLASTOVÁ PŘESTAVBA)**

- PORUCHA SYNTÉZY DNA

- DEFICIT VITAMÍNU B<sub>12</sub> / KYSELINY LISTOVÉ
      - 30-50% VŠECH MAKROCYTÁRNÍCH ANEMIÍ
    - VROZENÉ PORUCHY SYNTÉZY DNA
    - LÉKY INDUKOVANÁ
      - METHOTREXÁT, CYTOSIN-ARABINOSID, CYKLOFOSFAMID
    - TOXICKÁ PORUCHA SYNTÉZY DNA (ARSEN)

- **NEMEGALOBLASTICKÉ**

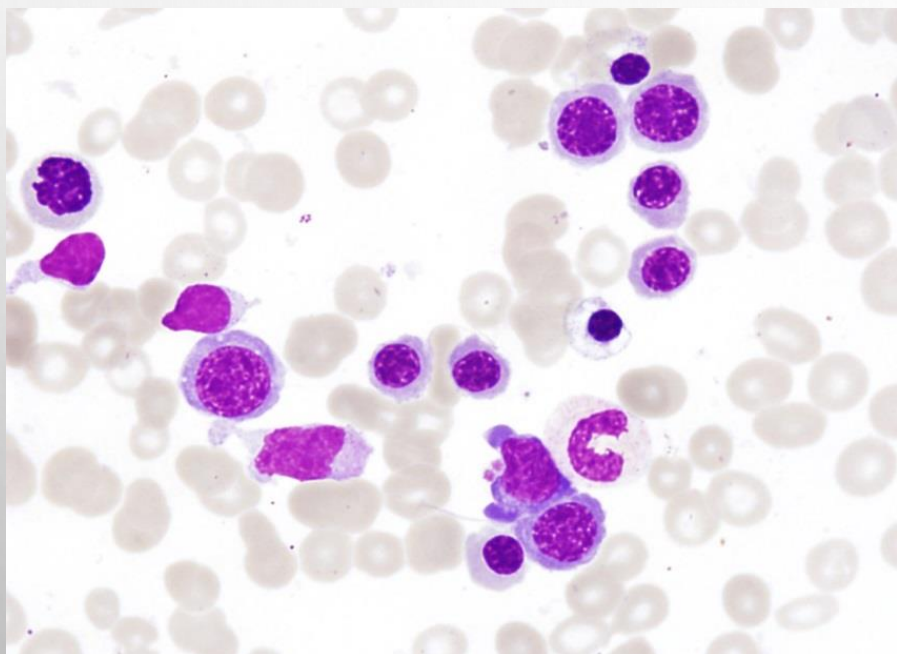
- SYNTÉZA DNA NENÍ PORUŠENA

# NEMEGALOBLASTOVÉ MAKROCYTÁRNÍ ANEMIE

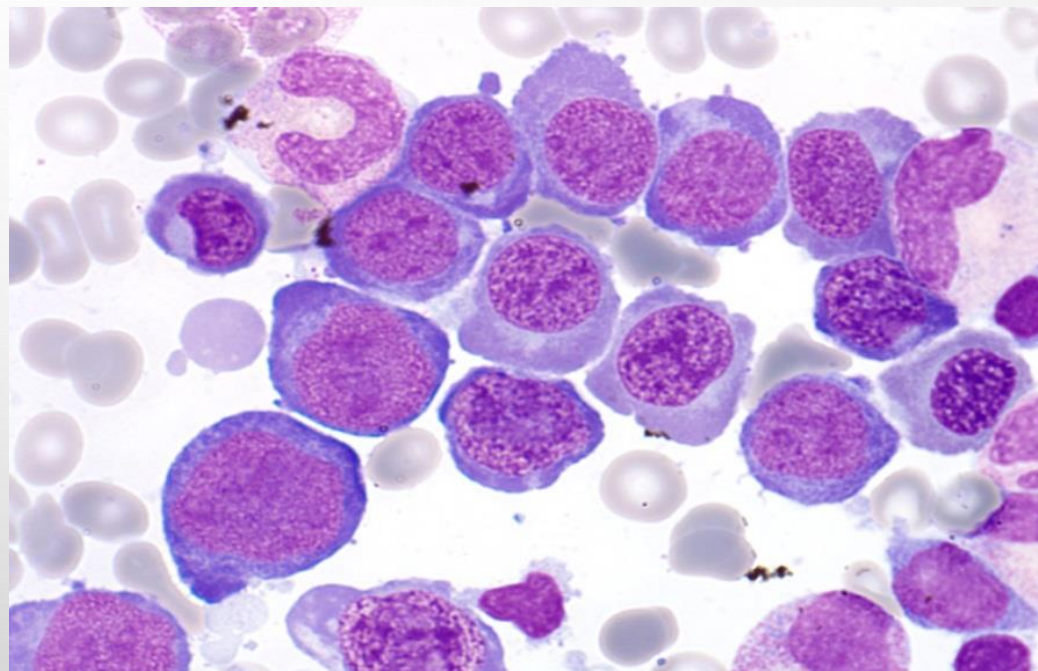
- AKCELEROVANÁ ERYTROPOEZA
  - HEMOLYTICKÉ ANEMIE
  - POSTHEMORRHAGICKÉ ANEMIE
- ZVĚTŠENÝ POVRCH ERYTROCYTŮ
  - JATERNÍ CHOROBY, OBSTRUKČNÍ IKTERUS
  - SPLENEKTOMIE
- DYSPLASTICKÉ ANÉMIE
- ALKOHOLISMUS (MAKROCYTOZA I BEZ ANEMIE)
- HYPOTHYREOZA
- CHOPN
- ARTEFAKT (HYPERGLYKÉMIE, VYSOKÁ LEUKOCYTOZA)

# SROVNÁNÍ NORMOBLASTOVÉ A MEGALOBLASTOVÉ KRVETVORBY

NEMEGALOBLASTOVÁ



MEGALOBLASTOVÁ



nukleo-cytoplazmatická asynchronie

# MEGALOBLASTOVÉ ANÉMIE- PŘÍČINY I

## Deficit vitamínu B 12

### Dietní příčiny

- přísní vegetariáni/vegani
- špatný příjem u starších pacientů

### Malabsorpce

- perniciozní anemie
- vrozený defekt vnitřního faktoru
- částečná nebo totální gastrektomie
- celiakální sprue (primární malabsorpce)
- selektivní malabsorpce B 12 s proteinurií (Imerslundové - Gräsbeckův syndrom)
- syndrom stagnující kličky
- resekce ilea nebo Crohnova choroba
- infestace parazity (*Diphyllobothrium latum*, *Giardia intestinalis*, *Strongyloides stercoralis*)
- léky- metformin
- insuficience pankreatu
- Zollinger-Ellisonův syndrom (gastrinom)



# MEGALOBLASTOVÉ ANÉMIE- PŘÍČINY II

<b>Deficit kyseliny listové</b>	<b>Dietní příčiny</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- chudoba</li><li>- speciální diety</li></ul> <b>Zvýšené ztráty</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- městnavé srdeční selhání</li><li>- hemodialýza</li></ul> <b>Léky</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- barbituráty</li><li>- antikonvulziva</li><li>- sulfasalazin</li></ul> <b>Malabsorpce</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- glutenová enteropatie</li><li>- vrozené defekty</li></ul> <b>Zvýšená spotřeba</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- těhotenství, laktace</li><li>- hemolytická anemie</li><li>- nezralý plod</li><li>- nádory (karcinomy, lymfomy, myelom)</li><li>- zánětlivá onemocnění</li><li>- kožní onemocnění (těžká psoriáza nebo exfoliativní dermatitis)</li></ul> <b>Smíšené</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- alkoholizmus</li><li>- jaterní poruchy</li></ul>
---------------------------------	--

# LÉKY ZPŮSOBUJÍCÍ MEGALOBLASTOVOU ANEMII

<b>Antimetaboly</b>	antifoláty	Methotrexat Pyrimethamin Trimetoprim Sulfasalazin
	purinová analoga	6-merkaptopurin 6-thioguanin Azathioprin Acyklovir
	pyrimidinová analoga	5-fluorouracil 5-fluorodeoxyuridine Zidovudine
	inhibitory ribonukleosid reduktázy	Hydroxyurea Cytosin arabinosid
<b>Antikonvulziva</b>	Difenylhydantoin Fenobarbital Karbamazepin Primidon	
<b>Jiné léky ovlivňující foláty</b>	Orální kontraceptiva Cykloserin	
<b>Inhibitory protonové pumpy</b>	Omeprazol	
<b>Ostatní</b>	N <sub>2</sub> O Metformin Kolchicin Neomycin Arzenik	

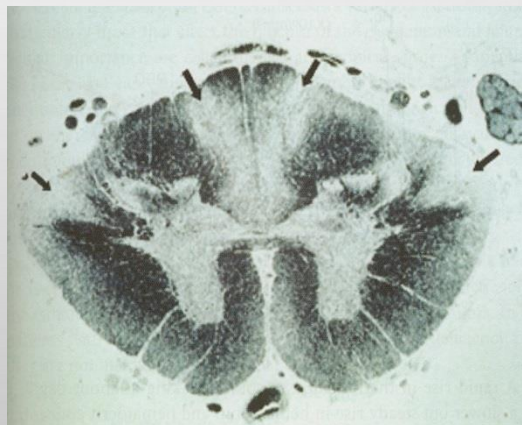
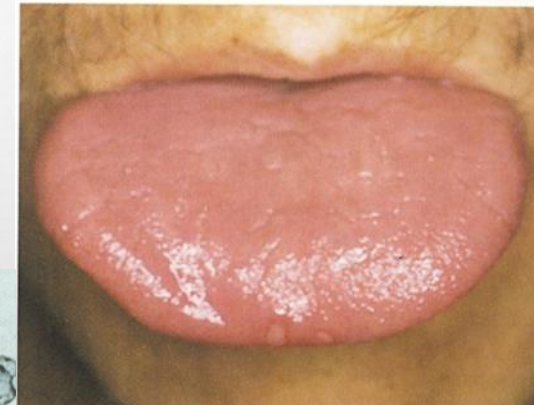
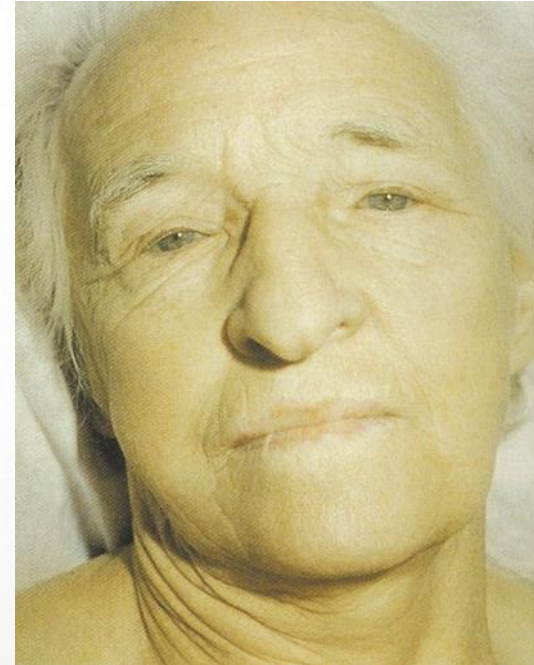
(Upraveno dle Lichtman MA et al. The Megaloblastic Anemias. Williams Manual of Hematology, 2011)

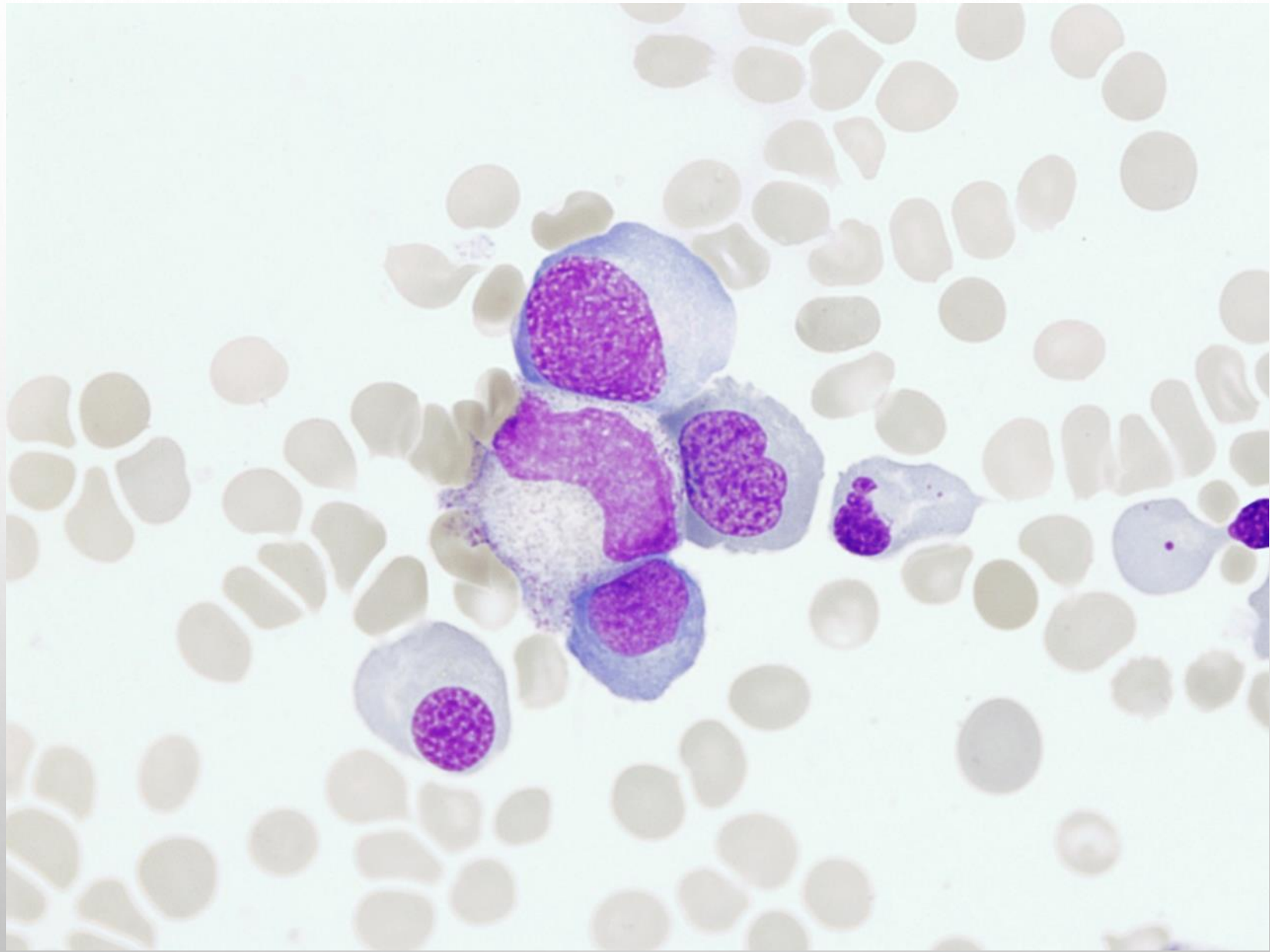
# PERNICIOZNÍ ANEMIE

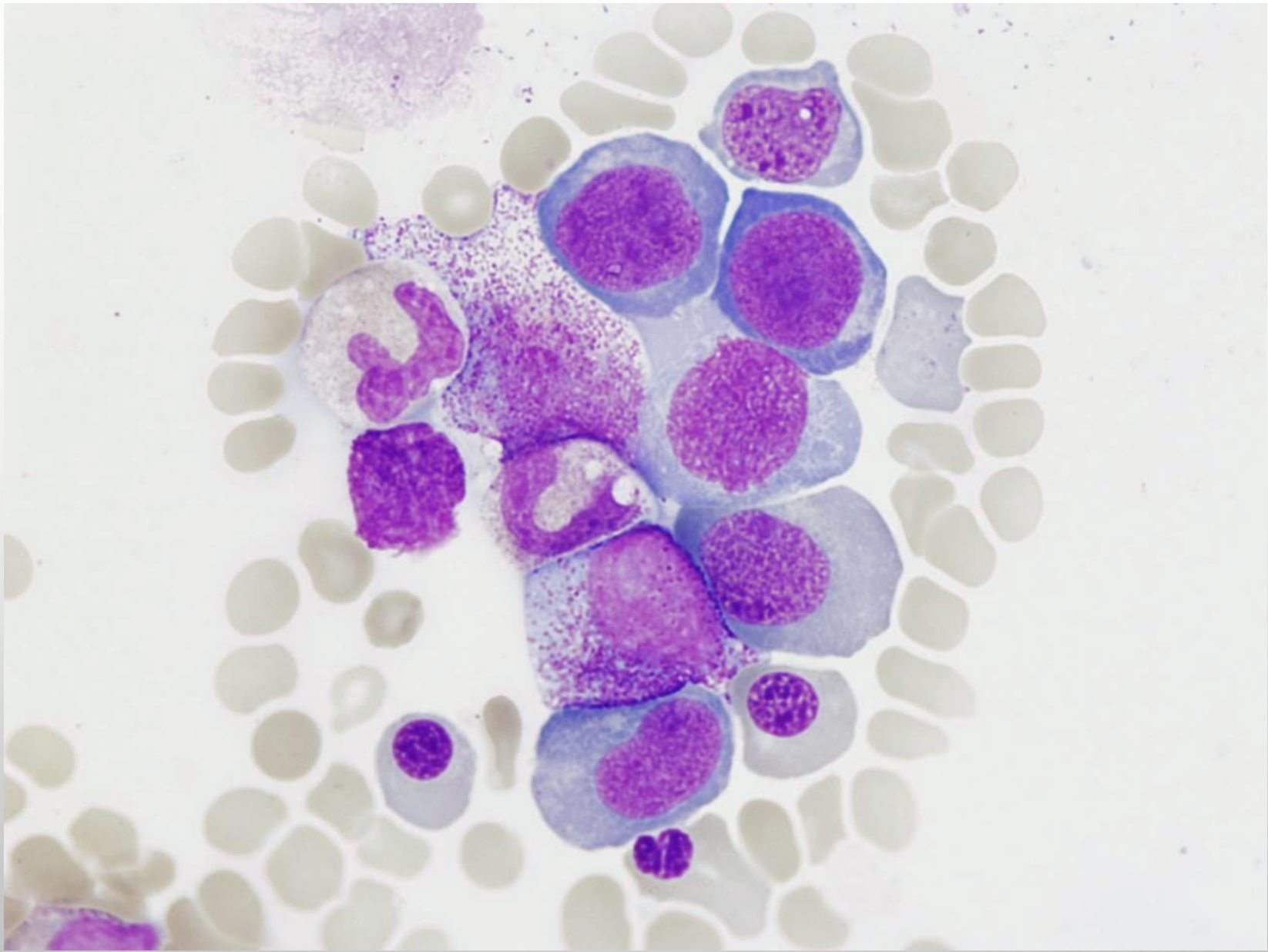
- ANEMIE Z NEDOSTATKU VITAMINU B12 NA AUTOIMUNITNÍM PODKLADĚ, KDY V DŮSLEDKU PŘÍTOMNOSTI AUTOPROTILÁTEK JE NARUŠENA RESORPCE TOHOTO VITAMINU Z GIT
- ❑ PROTILÁTKY PROTI PARIETÁLNÍM BUŇKÁM ŽALUDEČNÍ SLIZNICE
- ❑ PROTILÁTKY PROTI VNITŘNÍMU FAKTORU
- ❑ BLOKUJÍCÍ PROTILÁTKY (BRÁNÍ NAVÁZÁNÍ KOMPLEXU B12+VNITŘNÍ FAKTOR)
- ❑ PŘÍTOMNOST ATROFICKÉ GASTRITIS S HISTAMINOREZISTENTNÍ ACHLORHYDRÍÍ JE DIAGNOSTICKÝM NÁLEZEM
- ❑ SCHILLINGŮV TEST- ÚSTUP

# PERNICIOZNÍ ANEMIE

- ❑ TĚŽKÁ ANEMIE DOPROVÁZENÁ PLÍŽIVÝM ROZVOJEM ANEMICKÉHO SYNDROMU
- ❑ ČASTÉ JE POSTIŽENÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU (NEKORELUJE S TÍŽÍ ANEMIE)
- ❑ MAKROCYTOZA PŘEDCHÁZÍ ANEMII
  - MCV 110-130 FL (AŽ 160 FL)
  - PŘÍTOMNOST MAKROOVALOCYTŮ, HYPERSEGMENTOVANÉ NEUTROFILY
  - POČET RETIKULOCYTŮ V NORMĚ
- ❑ LEUKOPENIE, NEUTROPENIE
- ❑ TROMBOCYTOPENIE
- ❑ HYPERPLASTICKÁ KOSTNÍ DŘEŇ
  - MEGALOBLASTICKÁ ERYTROPOEZA







# PERNICIOZNÍ ANEMIE- DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

Koncentrace hemoglobinu < 130 g/l u mužů a < 120 g/l u žen
Hematologické známky deficitu vit. B 12 (makroovalocyty, retikulocytopenie, hypersegmentované granulocyty, megaloblastová kostní dřeň)
Laboratorní průkaz deficitu vitamínu B12
Průkaz atrofické gastritis
Pozitivní protilátky proti vnitřnímu faktoru a/nebo proti parietálním buňkám žaludeční sliznice
Přítomnost klinických známek myelopatie, neuropatie nebo kognitivní dysfunkce

# PERNICIOZNÍ ANEMIE- DG. KRITÉRIA

Klinická/laboratorní kritéria	senzitivita	specifita
Neurologické symptomy	70%	neurčena
Hematologické abnormality neutrofilní hypersegmentace	70-80% ≥ 90% pro deficit B12	neurčena
Sérové hladiny vit. B12 < 200 ng/l (<148 pmol/l)	95%	neurčena
Zvýšená hladina MMA nebo HC	> 95%	neurčena
Protilátky proti vnitřnímu faktoru	40-80%	100%
Protilátky proti parietál. bb. žaludeční sliznice	55-80%	90% pro atrofickou gastritis



The background features a light gray gradient with several realistic water droplets of varying sizes scattered across the surface. A faint, circular, concentric pattern is visible in the upper-middle section of the image.

# **HEMOLYTICKÉ ANEMIE**

# KDY ZVAŽUJEME HEMOLYTICKOU ANÉMII?

- RYCHLÝ VZNIK BLEDESTI A ANÉMIE
- IKTERUS SE ZVÝŠENOU KONCENTRACÍ NEPŘÍMÉHO BILIRUBINU
- ANAMNÉZA PIGMENTOVÝCH (BILIRUBIN) ŽLUČOVÝCH KAMENŮ
- SPLENOMEGALIE
- PŘÍTOMNOST CIRKULUJÍCÍCH SFÉROCYTŮ (NAPŘ. AIHA, HEREDITÁRNÍ SFÉROCYTÓZA)
- JINÉ ABNORMALITY TVARU ERYTROCYTŮ
- ZVÝŠENÁ HLADINA LAKTÁTDEHYDROGENÁZY
- SNÍŽENÁ NEBO NEPŘÍTOMNÁ HLADINA HAPTOGLOBINU
- POZITIVITA PŘÍMÉHO ANTIGLOBULINOVÉHO TESTU
- ZVÝŠENÉ PROCENTO NEBO ABSOLUTNÍ POČET RETIKULOCYTŮ

ANÉMIE ZPŮSOBENÉ ZKRÁCENÝM PŘEŽÍVÁNÍM ERYTROCYTŮ (KOMPENZAČNÍ SCHOPNOST DŘENĚ DOKÁŽE NAHRADIT ZVÝŠENÝ OBRAT AŽ 10X)

# KLASIFIKACE HEMOLYTICKÝCH ANÉMÍÍ

hereditární	získané
<b>membránové defekty</b> hereditární sférocytóza, hereditární eliptocytóza	<b>imunitní</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimunitní</li> </ul> AIHA s tepelnými protilátkami AIHA s chladovými protilátkami
<b>poruchy metabolismu ery</b> deficit G6PD, pyruvátkinázy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alloimunní</li> </ul> hemolytické potransfuzní reakce hemolytická nemoc novorozenců
<b>hemoglobinopatie</b> (Hb S, HbC, nestabilní Hb)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• polékové hemolytické anémie</li> </ul>
	<b>fragmentační hemolytické anémie</b>
	<b>infekce</b> malárie, clostridie
	<b>chemické a fyzikální příčiny</b> zvláště léky, průmyslové látky, popáleniny
	<b>sekundární</b> jaterní a renální onemocnění
	<b>paroxysmální noční hemoglobinurie</b>

# LABORATORNÍ ZNÁMKY HEMOLÝZY

	<b>extravaskulární hemolýza</b>	<b>intravaskulární hemolýza</b>
<b>počet retikulocytů</b>	zvýšený	zvýšený
<b>bilirubin nepřímý</b>	zvýšený	zvýšený
<b>haptoglobin</b>	může být snížený	snížený či chybí
<b>laktátdehydrogenáza</b>	zvýšená	zvýšená
<b>volný hemoglobin v plazmě</b>	normální	výrazně zvýšený
<b>bilirubin v moči</b>	nepřítomen	nepřítomen
<b>hemosiderin v moči</b>	nepřítomen	pozitivní
<b>hemoglobin v moči</b>	nepřítomen	pozitivní v těžkých stavech

# CHARAKTERISTIKA HEMOLYTICKÉ ANÉMIE

## Příznaky

anemický syndrom (bledost, únava, námahová dušnost, palpitace) a známky hemolýzy (ikterus, event. tmavá moč)

## Laboratorní nálezy

různý stupeň makrocytární anémie s retikulocytózou, zvýšení LD, nepřímého bili, snížení hladiny haptoglobinu.

## intravaskulární hemolýza

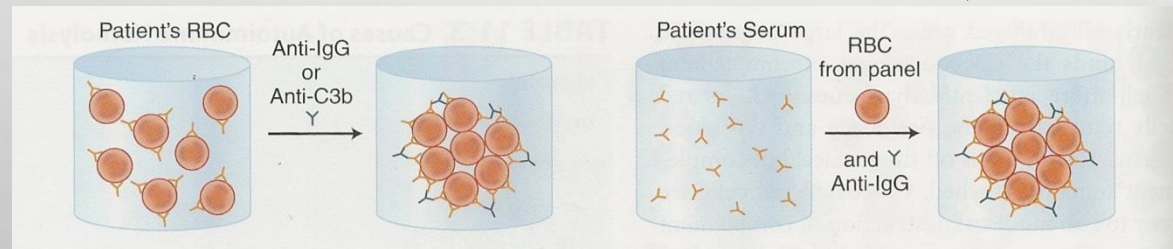
Náhlý (akutní) vznik  
Často těžká a symptomatická anémie  
Bolesti dolní části zad  
Horečka, zimnice  
Hypotenze, šok  
Tmavá nebo načervenalá moč s hemoglobinurií, opožděně hemosiderinurie ( $\geq 7$  dní),  
trombocytóza, leukocytóza  
Možné akutní renální selhání  
Opožděný ikterus

## extravaskulární hemolýza

Progresivní (subakutní nebo chronický a nenápadný průběh)  
Mírná až středně těžká anémie  
Splenomegalie  
Anamneza cholecystolithiázy  
Bércové vředy  
Tmavá moč  
Proměnlivá hodnota MCV, přítomnost sférocytů

# AIHA- LABORATORNÍ NÁLEZ

- KREVNÍ OBRAZ:
- VĚTŠINOU MAKROCYTÁRNÍ ANEMIE S RETIKULOCYTÓZOU
- BIOCHEMIE:
- ↑ NEPŘÍMÝ BILIRUBIN, ↑ LD
- ↑ UROBILINOGEN V MOČI
- SPECIÁLNÍ VYŠETŘENÍ
- PŘÍMÝ A NEPŘÍMÝ ANTIGLOBULINOVÝ TEST (COOMBSŮV)



přímý antiglobulinový test

nepřímý antiglobulinový test

# AUTOIMUNITNÍ HEMOLYTICKÁ ANEMIE (AIHA)

AIHA  
s tepelnými  
autoprotilátami

IgG  
nejsou monoklonální  
neváží komplement  
převážně extravaskulární hemolýza  
intravaskulární hemolýza při  
vysokém titru

AIHA  
s chladovými  
autoprotilátkami

IgM  
často monoklonální  
váží komplement  
převážně intravaskulární hemolýza

# SEKUNDÁRNÍ AIHA S TEPELNÝMI PROTILÁTKAMI - ZÁKLADNÍ ONEMOCNĚNÍ

- SYSTÉMOVÁ ZÁNĚTLIVÁ ONEMOCNĚNÍ
  - SLE, RA, SKLERODERMIE, ULCEROZNÍ KOLITIDA
- LYMFOPROLIFERATIVNÍ MALIGNÍ CHOROBY
  - CLL, LYMFOMY, MM, WALDENSTROM
- CHOROBY S PORUCHAMI IMUNITY
  - AIDS, KONGENITÁLNÍ A ZÍSKANÉ HYPOGAMAGLOBULINÉMIE
- INFEKCE
  - EBV, HIV, HCV, VAKCINACE



# PAROXYSMÁLNÍ NOČNÍ HEMOGLOBINURIE (PNH)

- VZÁCNÉ ZÍSKANÉ ONEMOCNĚNÍ NA PODKLADĚ MUTACE PIG-A (FOSFATIDYLINOSITOL GLYKAN TŘÍDY A) GENU, COŽ VEDE K CHYBĚNÍ PROTEINŮ CD 55 A CD 59 NA POVRCHU BUNĚK
- V DŮSLEDKU ZTRÁTY TĚCHTO INHIBITORŮ KOMPLEMENTU DOCHÁZÍ K AKTIVACI KOMPLEMENTU A KOMPLEMENTEM ZPROSTŘEDKOVANÉ INTRAVASKULÁRNÍ HEMOLÝZE ERYTROCYTŮ
- **DIAGNOSTIKA:** PRŮKAZ CD55 A CD 59 DEFICITNÍCH ERYTROCYTŮ, GRANULOCYTŮ A MONOCYTŮ V PERIFERNÍ KRVI METODOU PRŮTOKOVÉ CYTOMETRIE
- **LÉČBA:** PODPŮRNÁ, INHIBITOR C5 SLOŽKY KOMPLEMENTU ECULIZUMAB, PŘI PROGREDUJÍCÍ DYSPLÁZII TRANSPLANTACE KOSTNÍ DŘENĚ

# MIKROANGIOPATICKÁ HEMOLYTICKÁ ANEMIE, MAHA

## PAT NEGATIVNÍ HEMOLYTICKÁ ANEMIE

- TROMBOTICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA TTP,  
M.MOSCHKOWITZ (1924)
- HEMOLYTICKO-UREMICKÝ SYNDROM, HUS
- SYNDROM HELLP U TĚHOTNÝCH ŽEN

## PATOFYZIOLOGIE TTP / HUS

- DESTIČKOVÉ TROMBY V MIKROCIRKULACI
  - VWF + TROMBOCYTY + MALÉ MNOŽSTVÍ FIBRINU
  - TERMINÁLNÍ ARTERIOLY A KAPILÁRY
  - SUBENDOTELIÁLNÍ HYALINNÍ DEPOZITA
  - NORMÁLNÍ HLADINY KOAGULAČNÍCH FAKTORŮ
  - KONZUMPČNÍ TROMBOCYTOPENIE
- MECHANICKÁ HEMOLÝZA, PAT NEGATIVNÍ
  - SCHISTOCYTY V PERIFERNÍ KRVÍ MAJÍ SNÍŽENOU DEFORMABILITU

# FAKTOR VONWILLEBRAND (VWF) U TTP

- MULTIMERNÍ PROTEIN, SYNTETIZOVANÝ A SKLADOVANÝ V ENDOTELIÁLNÍCH BUŇKÁCH
- POŠKOZENÉ ENDOTELIÁLNÍ BUŇKY UVOLŇUJÍ VELKÉ MULTIMERY VWF DO KRVE
  - ZA NORMÁLNÍCH OKOLNOSTÍ JSOU ŠTĚPENÉ METALOPROTEÁZOU ADAMTS13
- DEFICIT METALOPROTEÁZY (U VĚTŠINY PAC. S TTP)
  - FAMILIÁRNÍ
  - ZÍSKANÝ
    - INHIBUJÍCÍ PROTILÁTKA
    - UVOLNĚNÍ VELKÉHO MNOŽSTVÍ MULTIMERŮ VWF Z POŠKOZENÝCH ENDOTELIÁLNÍCH BUNĚK

# TTP / HUS

## CHARAKTERISTIKA SYNDROMU

- MLADÝ VĚK: PRŮMĚR 42 ROKŮ (18-72)
- DŘÍVE ZDRAVÍ JEDINCI
- AKUTNÍ ZAČÁTEK CHOROBY
- FULMINANTNÍ PRŮBĚH
- CHOROBA MŮŽE BÝT SMRTELNÁ  
VĚTŠINA ÚMRTÍ NASTÁVÁ DO 48 HODIN
- INCIDENCE STOUPÁ

# TTP / HUS

## PŘÍZNAKOVÁ PENTÁDA

- MAHA
- TROMBOCYTOPENIE
- HOREČKA
- AKUTNÍ SELHÁNÍ LEDVIN
- NEUROLOGICKÁ SYMPTOMATOLOGIE

# APLASTICKÁ ANEMIE

- SELHÁNÍ HEMATOPOETICKÝCH KMENOVÝCH BUNĚK VE SVÉ SCHOPNOSTI SEBEOBNOVY A UDRŽOVÁNÍ KONSTANTNÍHO POOLU KMENOVÝCH BUNĚK
- HYPOCELULARITA KOSTNÍ DŘENĚ
- PERIFERNÍ CYTOPENIE
- IMUNITNÍ MECHANISMY- INHIBICE T-LYMFOCYTY PROTI LÁTKAMI NEBO LYMFOKINY

# APLASTICKÉ ANÉMIE - DĚLENÍ

## ◎ PODLE VZNIKU

- VROZENÉ (FANCONIHO, BLACKFANOVA-DIAMONDOVA)
- ZÍSKANÉ: IDIOPATICKÉ  
SEKUNDÁRNÍ

## ◎ PODLE ZÁVAŽNOSTI

- CHRONICKÁ CYTOPENIE
- TĚŽKÁ APLASTICKÁ ANÉMIE
- VELMI TĚŽKÁ APLASTICKÁ ANÉMIE

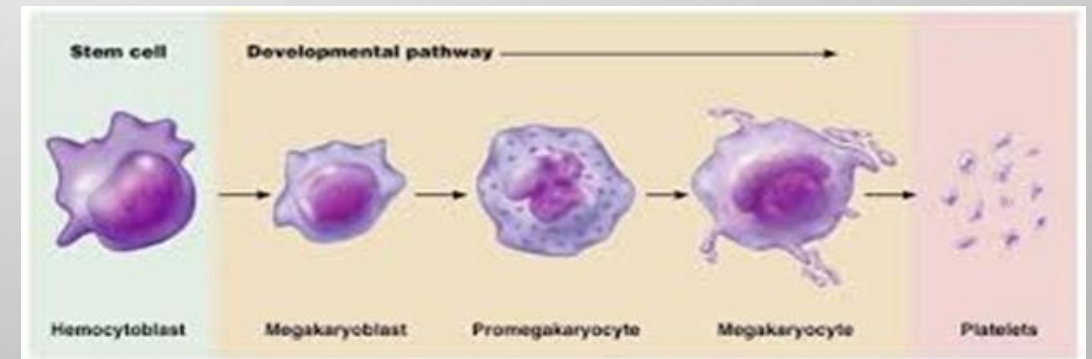


# **TROMBOCYTOPENIE**

# TROMBOCYTOPENIE

## PATOFYZIOLOGICKÁ KLASIFIKACE

- ARTEFICIÁLNÍ (PSEUDOTROMBOCYTOPENIE, IN VIVO)
  - SHLUKOVÁNÍ PO ANTIKOAGULAČNÍ LÁTCE (EDTA)
- AKCELEROVANÁ DESTRUKCE DESTIČEK (NEJČASTĚJŠÍ)
  - IMUNITNÍ
  - NEIMUNITNÍ (TTP)
- PORUCHA TVORBY DESTIČEK
- ABNORMÁLNÍ DISTRIBUCE TRC V TĚLE (POOLING)
  - ONEMOCNĚNÍ SLEZINY
  - NAŘEDĚNÍ MASIVNÍMI TRANSFÚZEMI

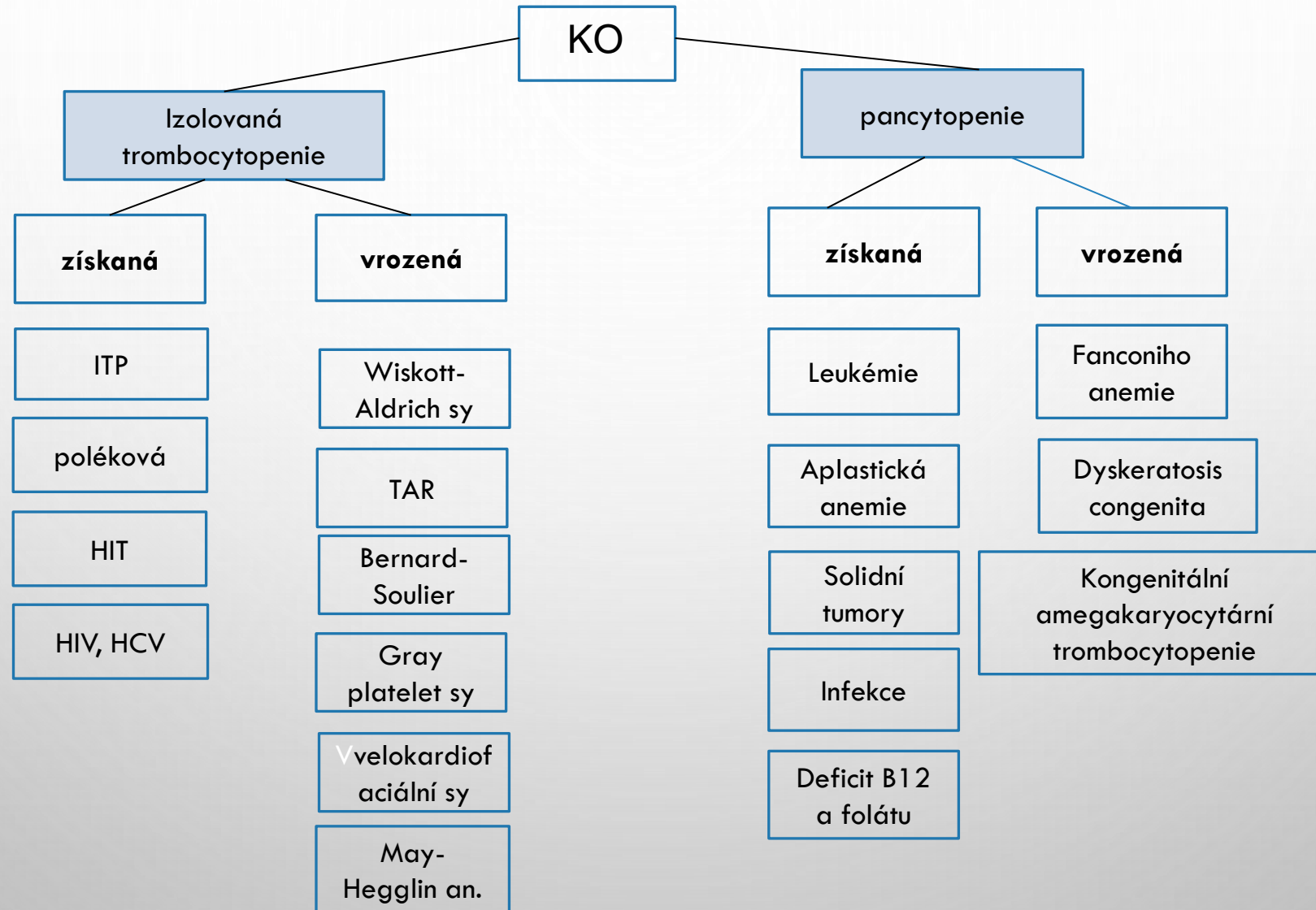


# TROMBOCYTOPENIE

- DEFINOVÁN POKLESEM POČTU TROMBOCYTŮ POD 150 G/L
  - V PRAXI ČASTO HRANICE 100G/L
  - NUTNÉ VYLOUČIT PSEUDOTROMBOCYTOPENII (2% PACIENTŮ)
  - V PŘÍPADĚ PRAVÉ TROMBOCYTOPENIE DOŠETŘIT VŽDY DIF. MIKR.
- KLASIFIKACE TROMBOCYTOPENIE

<b>Snížená produkce</b>	<b>Zvýšená destrukce</b>	<b>Sekvestrace</b>
Aplastická anemie MDS Leukémie Lymfomy Poléková (DITP) Imunitní (ITP)	DIC TTP HIT Poléková (DITP) ITP	Portální hypertenze se splenomegalií Cirhoza jater s kongestivní splenomegalií Gaucherova choroba Myelofibróza Virové infekce doprovázené splenomegalií

# TROMBOCYTOPENIE- DIF. DG.



# **TROMBOCYTOPENIE HEREDITÁRNÍ - KLASIFIKACE**

- **VELIKOSTI TROMBOCYTŮ**
- **TYP DĚDIČNOSTI**
- **PŘIDRUŽENÉ ABNORMITY**
- **FUNKČNÍHO DEFEKTU TROMBOCYTŮ**
- **MUTACE**

# VELIKOST TROMBOCYTŮ

- MPV < 7 FL
  - **WISKOTT-ALDRICH**
  - X-VÁZANÁ TROMBOCYTOPENIE
- MPV = 7-11 FL
  - **TAR (TROMBOCYTOPENIE S APLAZIÍ RADIA)**
  - KONGENITÁLNÍ AMEGAKARYOCYTÁRNÍ TROMBOCYTOPENIE
  - DĚDIČNÁ TROMBOCYTOPENIE S PREDISPOZICÍ K AML
  - AD TROMBOCYTOPENIE S VAZBOU NA CHROMOSOM 10
- MPV > 11 FL
  - **NEJČASTĚJŠÍ**

# TYP DĚDIČNOSTI

- **VĚTŠINA AUTOSOMÁLNĚ DOMINANTNÍ**
- **AUTOSOMÁLNĚ RECESIVNÍ**
  - TAR
  - BERNARD-SOULIER SY
- **X-RECESIVNÍ**
  - WISKOTT-ALDRICH SY

# HEREDITÁRNÍ MAKRO - TROMBOCYTOPENIE (ZVÝŠ. MPV)

- **BERNARD-SOULIER** (AR, FU – P: RISTOCETIN)  
- DEFEKT GPIB/IX/V
- **GRAY PLATELET SY** (AD, FU – P: ADP, KOLAGEN, TROMBIN)  
-  $\alpha$ GRANULA MALÁ, PRÁZDNÁ, VAKUOLIZACE MGK,  
MYELOFIBROZA
- **DESTIČKOVÝ TYP VON WILLEBRANDOVY CHOROBY** (AD, FU – P)  
- AGREGACE PO RISTOCETINU < 0,5 MG/ML  
- AGREGACE PO VWF BEZ RISTOCETINU (DIF. DG. M.VW 2B)  
- DEFEKT GP IB
- **MAY-HEGGLIN ANOMÁLIE** (AD, FU - N)  
- DÖHLEHO INKLUZE LEUKOCYTŮ (1 V BUŇCE)



# HEREDITÁRNÍ NORMO - TROMBOCYTOPENIE AMEGAKARYOCYTÁRNÍ

- TAR – TROMBOCYTOPENIE S APLÁZÍÍ RADIA (AR, FU – P: KOLAGEN, EPINEFRIN)
- FANCONIHO ANEMIE (AR, FU - ?)
  - CYTOPENIE, PIGMENTACE, HYPOPLASIE – SKELETU, OČÍ, LEDVIN, MENTÁLNÍ RETARDACE
  - INSTABILITA CHROMOZOMŮ (MINIM. 5 GENŮ)

# HEREDITÁRNÍ MIKRO - TROMBOCYTOPENIE

- **WISKOTT-ALDRICH** (XR, FU – P: ADP, KOLAGEN, TROMBIN)
  - DEFEKT WASP - PŘENOS SIGNÁLU IC
    - REGULACE CYTOSKELETU
  - LYMFOPENIE AŽ OD 6 LET
  - ↓ IGM                      ↑ IGA, IGE
  - MPV 3,8 – 5,0 FL (7,1 – 10,5) Ø 1,8 +- 0,12 MM (2,3 +- 0,12)

# DIAGNÓZA IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

## JE DG.PER EXCLUSIONEM

- PERIFERNÍ TROMBOCYTOPENIE
- NORMÁLNÍ POČET MEGAKARYOCYTŮ V KOSTNÍ DŘENI
- NEPŘÍTOMNOST SPLENOMEGALIE
  - MÍRNÉ ZVĚTŠENÍ SLEZINY JE MOŽNÉ

# IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

- IDIOPATICKÁ, ITP
- SEKUNDÁRNÍ
  - POLÉKOVÉ
    - HEPARIN
    - CHINIDIN, CHININ, RIFAMPICIN, ACETAMINOFEN TRIMETHOPRIM-SULFAMETOXAZOL, HYDROCHLOROTHIAZID
  - LYMFOPROLIFERACE
  - LUPUS ERYTHEMATODES
  - INFEKCE
- ALOIMUNITNÍ
  - NOVOROZENECKÁ
  - POTRANSFUZNÍ REAKCE

# HEMORRHAGICKÉ PROJEVY U ITP

- KOŽNÍ KRVÁČIVÉ PROJEVY
- SLIZNIČNÍ KRVÁCENÍ
  - GINGIVÁLNÍ
  - EPISTAXE
  - HEMATURIE
  - MENORRHAGIE
  - GASTROINTESTINÁLNÍ KRVÁCENÍ
- KRVÁCENÍ DO CNS
  - U 1% PAC. S TĚŽKOU TROMBOCYTOPENIÍ ( $<20 \times 10^9/L$ )
- KRVÁCENÍ PO TRAUMATU JAKO PRVNÍ SYMPTOM
  - EXTRAKCE ZUBU, TONSILEKTOMIE, ŘEZNÉ RÁNY

# LABORATORNÍ OBRAZ ITP

- ČASTO TROMBO RŮZNÝCH VELIKOSTÍ A VZHLEDU
- ABNORMÁLNĚ VELKÉ DESTIČKY 3-4 MM
  - ZVÝŠENÁ HODNOTA MPV
  - INVERZNÍ KORELACE MPV S POČTEM DESTIČEK
  - KONTRASTUJE S NÍZKÝM MPV U HYPERSPLENISMU
- ABNORM. MALÉ TROMBOCYTY A FRAGMENTY TROMBO
- ANIZOCYTÓZA DESTIČEK
  - ZVÝŠENÁ HODNOTA PDW
  - OBRAZ AKCELEROVANÉ PRODUKCE TROMBOCYTŮ
- ANTITROMBOCYTÁRNÍ PROTIŁÁTKY NEJSOU SPECIFICKÉ PRO ITP
  - ČASTO ZVÝŠENÉ U NEIMUNITNÍCH TROMBOCYTOPENÍÍ I U NORMÁLNÍCH JEDINCŮ
  - NORMÁLNÍ DESTIČKY OBSAHUJÍ IG V A-GRANULÍCH
    - o UVOLŇUJÍ SE PŘI AKTIVACI DESTIČEK

# KOSTNÍ DŘEŇ U ITP

- NECHARAKTERISTICKÉ ZMĚNY, LIMITOVANÉ NA MEGAKARYOPOEZU
  - OBRAZ PODOBNÝ JAKO U JINÝCH TYPŮ AKCELEROVANÉ DESTRUKCE TROMBOCYTŮ
  - VYŠETŘENÍ KOSTNÍ DŘEŇ NENÍ U ITP NEZBYTNÉ (POD 60 LET VĚKU)
  - MŮŽE BÝT PŘÍNOSEM K VYLOUČENÍ JINÝCH CHOROB
- MEGAKARYOCYTY
  - VELKÉHO ROZMĚRU, GIGANTICKÉ MEGAKARYOCYTY
  - ZVÝŠENÝ POČET
  - JEDNO JÁDRO, MÁLO CYTOPLAZMY, MÁLO GRANUL
    - AKCELEROVANÁ PRODUKCE TRC, MNOHO MLADÝCH FOREM

# AKUTNÍ IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

- NÁHLÝ ZAČÁTEK
- U 84% PŘEDCHÁZÍ BĚHEM 3 TÝDNŮ INFEKCE
  - DĚTSKÉ VIROVÉ INFEKCE, RESPIRAČNÍ INFEKCE
  - VARICELLA ZOSTER, EBV
  - TAKÉ PO VAKCINACI
- U DĚTÍ I KDYŽ JE TROMBOCYTOPENIE TĚŽKÁ, KRVÁČIVÉ PROJEVY JSOU OBVYKLE MÍRNÉ
  - SPONTÁNNÍ REMISE U 90% DĚTÍ
  - TRVÁNÍ NEMOCI U DĚTÍ 4-6 TÝDNŮ



# CHRONICKÁ ITP

- DÉLETRVAJÍCÍ MÍRNÉ KRVÁČIVÉ PROJEVY
- FLUKTUUJÍCÍ PRŮBĚH
- EPIZODY KRVÁCENÍ TRVAJÍ DNY AŽ TÝDNY
  - PRŮBĚH MŮŽE BÝT CYKlickÝ
  - SPONTÁNNÍ REMISE BÝVAJÍ NEKOMPLETNÍ
  - PRŮBĚH NĚKDY PŘEKVAPIVĚ BENIGNÍ

# IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE

- DIAGNÓZA PER EXCLUSIONEM
- PRŮKAZ ANTITROMBOCYTÁRNÍCH PROTI LÁTKY JE NESPECIFICKÝ
- LÉČBU ZVÁŽIT PŘI POKLESU POČTU TROMBOCYTŮ POD 30G/L
- LÉČBA 1. LINIE- KORTIKOSTEROIDY (PREDNISON 1 MG/KG, DEXAMETHAZON 40 MG)
- IMUNOGLOBULINY 0,4 MG/KG/DEN 5 DNÍ NEBO 1G/KG 1-2 DNY
- LÉČBA 2. LINIE- SPLENEKTOMIE, IMUNOSUPRESIVA, RITUXIMAB 375 MG/M2 1X TÝDNĚ PO DOBU 4 TÝDNŮ
- POUŽITÍ AGONISTŮ TROMBOPOETINOVÉHO RECEPTORU (CHRONICKÁ ITP RELABUJÍCÍ NEBO REFRAKTERNÍ)

# POTRANSFUZNÍ PURPURA, PTP

- VZNIK TĚŽKÉ TROMBOCYTOPENIE A SLIZNIČNÍHO KRVÁCENÍ CCA TÝDEN PO TRANSFÚZI EM
  - PATOFYZIOLOGIE NEJASNÁ
    - IMUNOKOMPLEXY
    - VAZBA SOLUBILNÍCH AG NA TROMBO PŘÍJEMCE
    - AUTOPROTILÁTKY INDUKOVANÉ EXPOZICÍ CIZÍCH TROMBO
- POTENCIÁLNĚ FATÁLNÍ REAKCE
- VÝSKYT VZÁCNÝ, NEJČASTĚJI
  - MULTIPARY
  - DŘÍVE TRANSFUNDOVANÍ PACIENTI

# DIAGNÓZA PTP JE KLINICKÁ

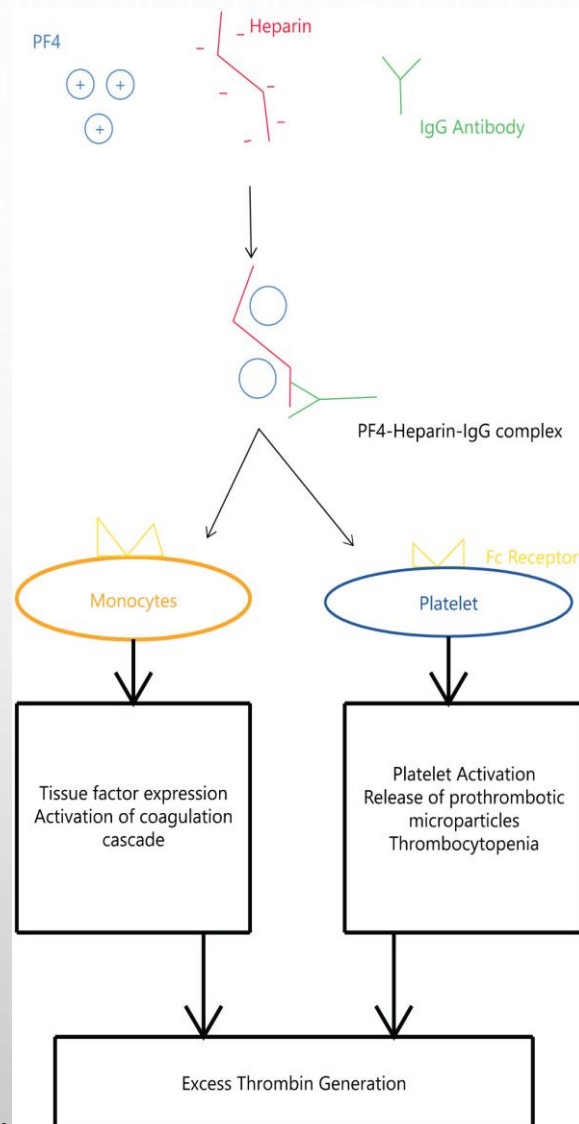
- NUTNO UVAŽOVAT PO TRANSFÚZI JAKÉHOKOLIV TRANSFÚZNÍHO PŘÍPRAVKU, POKUD ZA 3-14 DNŮ DOJDE K TROMBOCYTOPENII
  - VÝJIMEČNĚ I PO PLAZMĚ
- U VĚTŠINY SPONTÁNNÍ ÚSTUP ZA 1-3 TÝDNY
- LÉČBA
  - IVIG
  - PLAZMAFERÉZA
  - KORTIKOIDY

# DIFFERENCIÁLNÍ DG. ITP

NEMOCI, JEJICH INICIÁLNÍ OBRAZ SE MŮŽE PODOBAT ITP

- AKUTNÍ LEUKÉMIE
- MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM
- APLASTICKÁ ANEMIE
- TROMBOTICKÉ MIKROANGIOPATIE, TTP/HUS
- DISSEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ  
KOAGULOPATIE, DIC
- ARTEFICIÁLNÍ TROMBOCYTOPENIE

# Heparinem indukovaná trombocytopenie



# HIT- 4T SKÓRE (KLINICKÁ KRITÉRIA)

Kategorie	2 body	1 bod	0 bodů
1.trombocytopenie	pokles trombocytů > 50% , hranice $\geq 20G/l$	pokles trombocytů 30-50% nebo dolní hranice 10-19G/l	pokles trombocytů < 30% nebo min. < 10G/l
2. doba poklesu trombocytů	jasný vznik mezi 5.-10. dnem nebo pokles trombocytů $\leq 1$ den (předchozí aplikace heparinu během 30 dní)	pokles 5.-10. den, ale nejasný (např. chybějící výsledky) nebo vznik po 10. dni nebo pokles $\leq 1$ den (předchozí aplikace heparinu před 30-100 dny)	pokles trombocytů < 4 dny bez nedávné expozice heparinu
3. trombóza nebo jiné následky	nová (potvrzená) trombóza nebo kožní nekróza v místě injekce heparinu nebo akutní systémová reakce po i.v. bolusu heparinem	progresivní nebo rekurentní trombóza nebo nenekrotizující kožní léze (erytematozní) nebo jen susp. tromboza (nepotvrzená)	žádná
4. jiné příčiny trombocytopenie	nejsou zjevné	možné	jednoznačné

0-3 nízká pravděpodobnost, 4-5 středně velká, 6-8 vysoká

# HIT- LABORATORNÍ DIAGNÓZA

<b>kategorie</b>	<b>Imunologické testy</b>	<b>Funkční testy</b>
principy	detekují cirkulující protilátky proti PF4/heparin	detekují protilátky, které aktivují bb. v závislosti na heparinu
příklady	ELISA	serotonin release assay HIPA (heparin- induced platelet activation assay)
výhody	vysoká senzitivita, jednoduché provedení, široce dostupné	vysoká senzitivita a specifita
nevýhody	limitovaná specifita	technicky obtížné a limitovaná dostupnost



## „ Spontánní HIT syndrom“

- virové infekce
- zánětlivá onemocnění
- chirurgické procedury (ortopedické zákroky na kolenním kloubu)

**Table 1.** Diagnostic criteria for spontaneous HIT syndrome.

---

Spontaneous HIT syndrome diagnostic criteria

---

Thrombocytopenia (platelet count  $< 150 \times 10^9/L$ )

Thrombosis

Absence of proximate heparin exposure

Positive PF4-dependent ELISA assays ( $\geq 2$  distinct assays)

Strongly positive SRA ( $>80\%$  peak serotonin-release) featuring heparin-independent platelet activation ( $>50\%$  release at 0 IU/mL heparin)

Heparin-dependent platelet activation on sample dilution

Lack of serotonin release at 100 U/mL heparin and with platelet Fc receptor-blocking monoclonal antibody

---

## Vakcínou indukovaná imunní trombotická trombocypenie (VITT) Vakcínou indukovaná protrombogenní imunitní trombocytopenie (VIPIT)

**Table 2.** Summary of the criteria used to diagnose vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Thrombocytopenia and very elevated d-dimers are *suggestive* of VITT and should prompt further investigation with the above tests and imaging. Positive ELISA and positive PAT are required for definitive diagnosis.

Criteria	
Onset of symptoms	4–28 days post vaccination
Platelet count	$< 150 \times 10^9/L$
d-dimers	5× upper normal limit
Imaging	Atypical thrombosis (cerebral venous sinus, portal vein)
Fibrinogen	Reduced
HIT ELISA	PF4-heparin antibodies
Platelet activation test (PAT)	Platelet activation independent of heparin

DĚKUJI ZA POZORNOST