

Specifika dětské hematologie

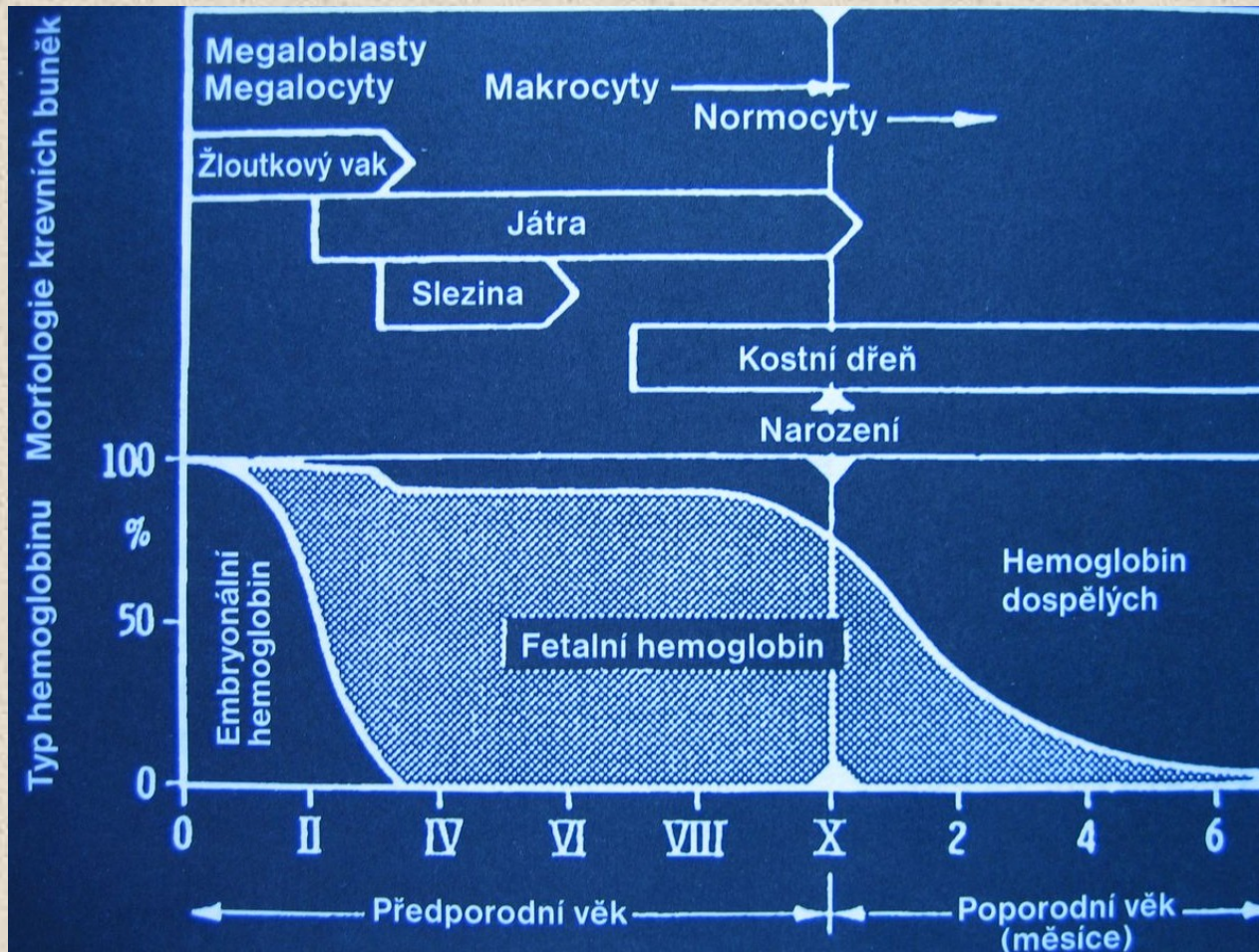
Köhlerová S., Blatný J.

Oddělení dětské hematologie FN Brno

Centrum pro trombózu a hemostázu

Červená krevní řada

Tvorba buněk a Hb, vývoj krvinek



Erytropoéza v novorozeneckém období I

- Hladina **erythropoetinu** v prenatálním období a v době porodu je enormně vysoká, erytropoeza velice aktivní a klesá kolem 7.dne porodu
- **Retikulocytóza** v pupečnickové krvi 3-7%, 5.-7.den po porodu klesá pod 1%
- V PK výskyt **normoblastů**, které u fyziol. novorozence mizí z oběhu mezi 2. - 4. dnem po porodu

Erythropoéza v novorozeneckém období II

- Novorozenecké ery jsou větší než erythrocyty dospělého a mají **vyšší střední obsah Hb**
- **Přežívání ery** je kratší pro vyšší permeabilitu membrány pro Na a K a ery je **fragilnější**
- **Hb novorozence** : více než 80% tvořen HbF

Fetální hemoglobin (Hb F) je tvořen 2 alfa + 2gamma řetězce, vyšší afinita k O₂

Adultní Hb (HbA) 2 alfa + 2 beta řetezce, tvoří se od 34. g.t. , jeho produkce stoupá po porodu, má vyšší obsah 2,3difosfoglycerátu , umožňuje lepší uvolňování kyslíku z Hb a lepší oxygenaci tkání postnatálně

Příčiny přechodného nebo trvalého útlumu erythropoézy u novorozenců (souhrn)

- **Přirozený pokles** erythropoézy po porodu
 - – **fyziologická anémie novorozenců**
- **Prematurita** (nezralost) prohlubující přirozený pokles erythropoézy po porodu – **anémie nezralých novorozenců**
- **Nedostatek ŽELEZA, vit. B12 a kyseliny listové**
- **Vrozená porucha erythropoézy :**
 - **Diamond Blackfan sy, Fanconi anemie**
- **Útlum tvorby ery** v KD **jiným onemocněním** (kongenitální leukémie, neuroblastom, pre/perinatální infekce, působení léků)

Vrozené selhání kostní dřeně I

- **Onemocnění s postižením všech tří křevetvorných řad:**
- Fanconiho anémie
- Schwachmanův-Diamondův syndrom
- Amegakaryocytová trombocytopenie
- Retikulární dysgeneze
- Další...

Vrozené selhání kostní dřeně II (příklady)

- **s izolovaným postižením erythropoézy**
 - Diamond –Blackfan anémie
- **s izolovaným postižením granulopoézy**
 - Kostmannův syndrom
- **s izolovaným postižením megakaryopoézy**
 - Trombocytopenie s absencí radií

AA vrozené, získané

Vzácná, ale velmi závažná, porucha produkce všech řad krevních elementů v KD s pancytopenií s retikulocytopenií v periferní krvi

Fanconiho anémie

- vrozený syndrom selhání KD s chromosomální nestabilitou (zvýšení spontánních i indukovaných chromosomálních zlomů je diagnostické vyšetření)
- vzácně, pomalu se rozvíjející pancytopenie, zpočátku trombopenie v předškolním věku
- u 80% dětí přídatné anomálie (ledvin, srdce, skeletu), pigmentace kůže, malý vzrůst
- Terapie: vyléčit pouze TKD

Diamond - Blackfan anémie

- vrozená aplázie erythropoézy, charakterizovaná makrocytární anémií s retikulocytopenií
- u 1/3 dětí vrozené vady končetin, srdce, ledvin
- Terapie: kortikoidy, leucin, transfúze erymasy, komplikace - přetížení organismu železa

Získané aplastické anémie

- Poškození kmenové buňky působením léků (atb, antiepileptika, cytostatika, tyreostatika), infekcí (hepatitidy, EBV, Parvovirus B19), toxickými látkami (těžké kovy, insekticidy, benzen), část idiopatické
- Klinicky projevy dány pancytopenií.
- Terapie: kortikoidy, substituce krevních elementů, imunosupresiva, TKD.

Referenční meze

- **Normy KO vzhledem k věku :**
- **Prematurita** (věk před 38. t.g.)
- **Novorozenecké období** (do 28.dne po narození, časný novorozenecký věk 1.-7.den po narození)
- **Kojenecké období** (do 1 roku věku)
- **Batolecí období** (do 3 let)
- **3-6 let, do 12 let, od 18 let** dospělá norma

Hodnoty červené krevní řady u dětí

Age	Hemoglobin (g/dL)		Hematocrit (%)		Red Cell Count ($10^{12}/L$)		MCV (fL)		MCH (pg)		MCHC (g/dL)	
	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD
Birth (cord blood)	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1 to 3 days (capillary)	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 week	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 weeks	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 month	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 months	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3 to 6 months	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5 to 2 years	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2 to 6 years	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6 to 12 years	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12 to 18 years												
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
Male	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
18 to 49 years												
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
Male	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

*These data have been compiled from several sources. Emphasis is given to studies employing electronic counters and to the selection of populations that are likely to exclude individuals with iron deficiency. The mean ± 2 SD can be expected to include 95% of the observations in a normal population.

From Dallman PR: In Rudolph A (ed): Pediatrics, 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p. 1111.

Laboratorní vyšetření u anemií

- **KO** (parametry červené krevní řady) :
Hb Ht ery MCV MCH MCHC RDW morfologie ery
počet leu + diferenciální počet leu
počet plt)
- **retikulocyty** , retHe
- další parametry: JT, LD, metabolismus železa, kyselina listová,
vitamín B12, erytropoetin, hepcidin, solubilní transferinový receptor etc...

Vyšetření k vyloučení hemolýzy vč. Imunitní i korpuskulární příčiny anémie

Vyšetření k vyloučení **hemoglobinopatie**

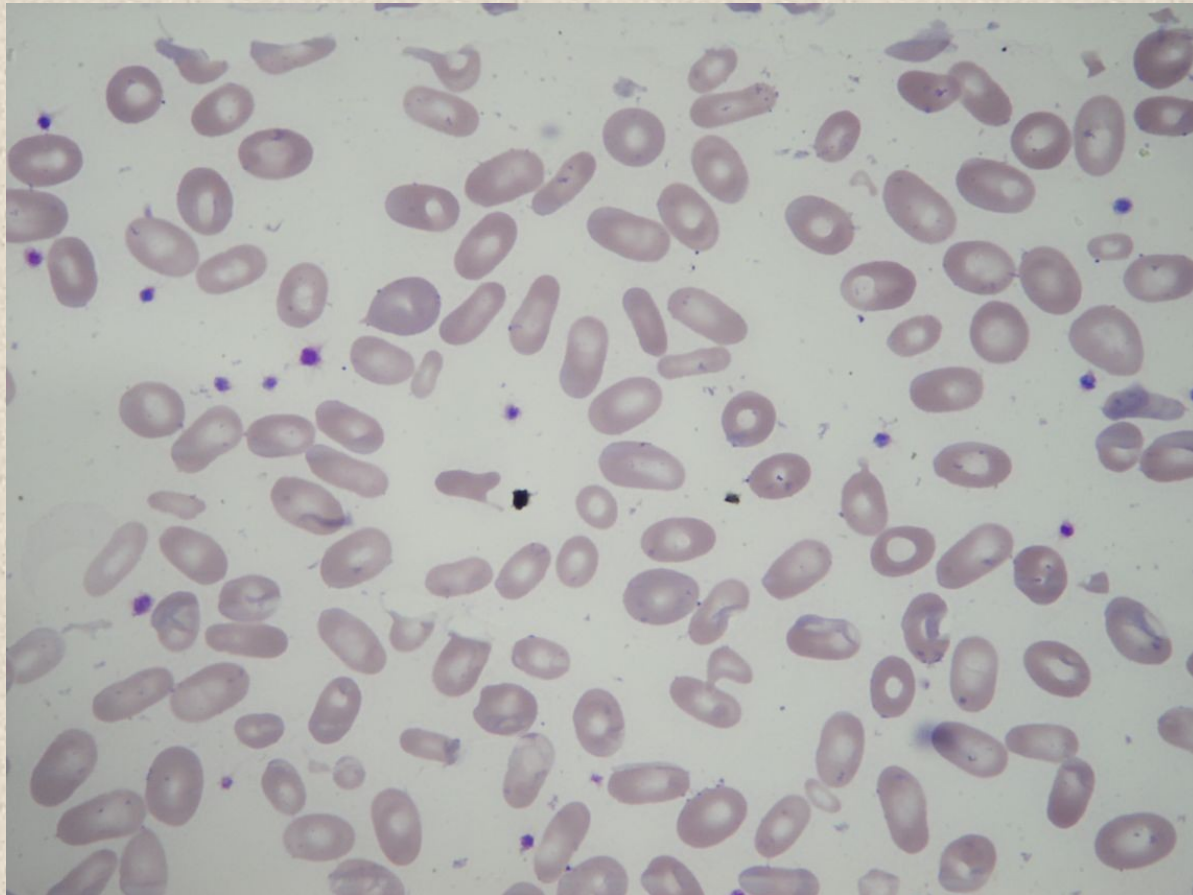
Vyloučení **ztrát krve** močí a stolicí

Vyšetření **KD** a barvitelného železa

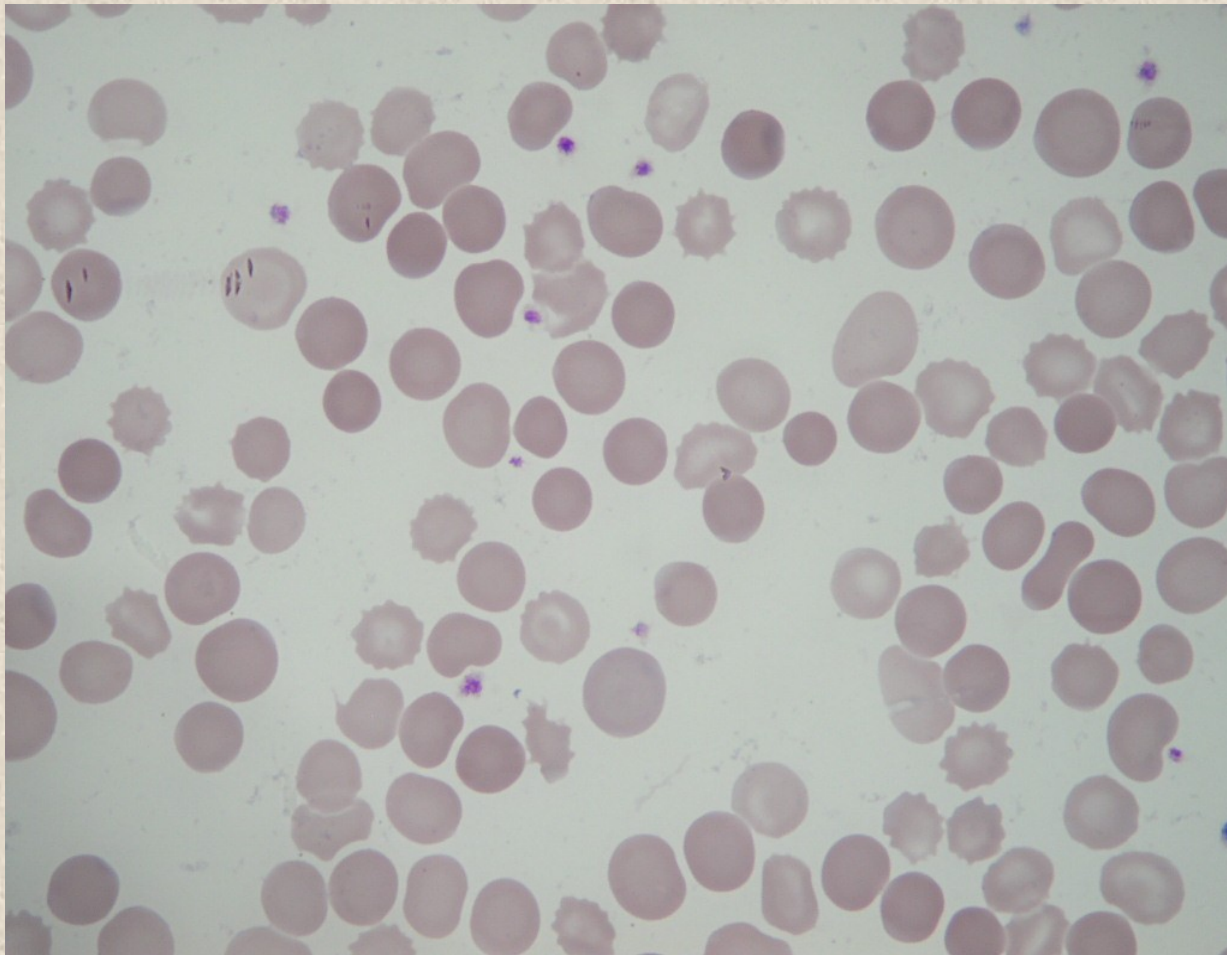
Morfologie ery:

- a) změny velikosti (mikrocyty, makrocyty, anizocytóza)
- b) změna barvitelnosti (hypochromie, anulocyty, polychromázie)
- c) změny tvaru (terčovité ery, **sférocyty**, ovalocyty, eliptocyty, schistocyty, drepanocyty, dakryocyty)
- d) buněčné inkluze (basofilní tečkování, HJT)

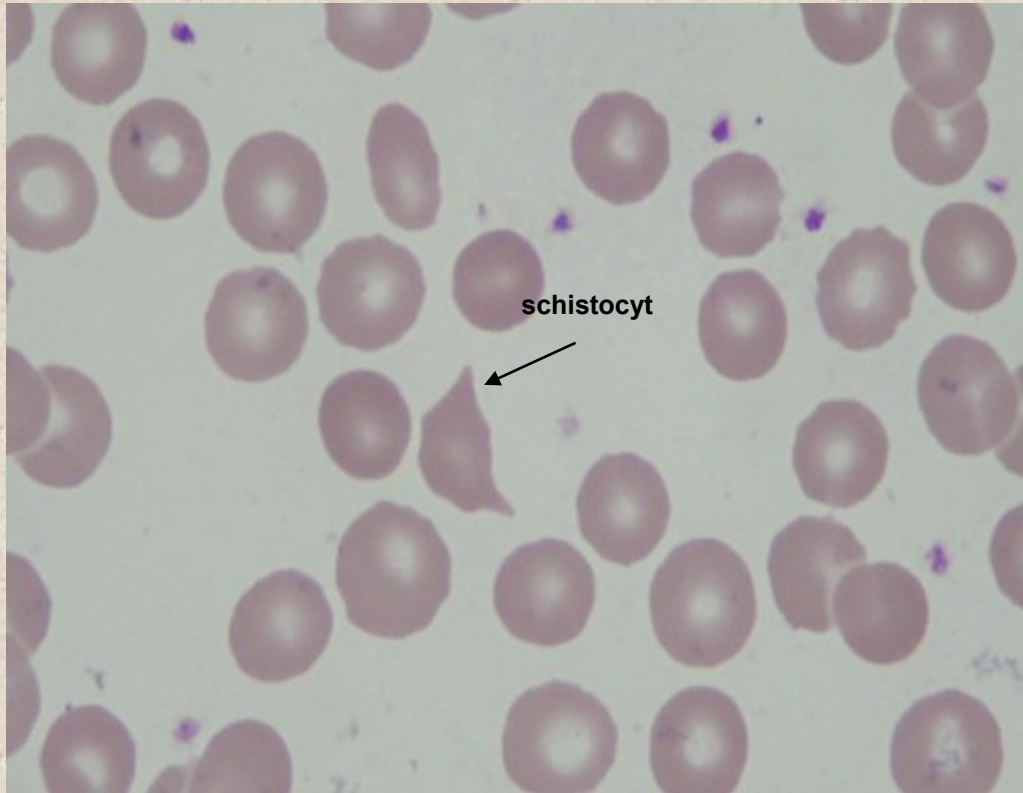
Změna tvaru ery - ovalocyty



Změna tvaru - sférocyty



Schistocyt



AIHA

- AIHA s tepelnými protilátkami
- s chladovými protilátkami
- smíšený typ
- léky indukovaná
- Evansův syndrom (AIHA + trombocytopenie)

Hemoglobinopatie

- **Vrozené defekty syntézy hemoglobinu**
- **Thalasemie (alfa, beta)**
výskyt ve Středomoří a jižní Asii, rovníkové Africe
heterozygotní forma beta talasémie při diff. dg. mikrocytární anémie
- **Další strukturní hemoglobinové varianty**
srpkovitá anémie, HbS
Hb C
a další...

HON

HON Hemolytické onemocnění novorozence

- „Imunitní konflikt“ mezi matkou a novorozencem
 - ABO inkompatibilita
 - Rh inkompatibilita
 - Další systémy erytrocytárních antigenů: Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran , Diego, Colton
- úzká spolupráce neonatologa a imunohematologa
gynekologa a imunohematologa (intrauterinní transfuze)

Labor. vyš. novorozence „co nejvíce z co nejméně“

- **KO** – systém otevřený nejm zkum 500 ul
- systém uzavřený 0,3-3ml
- otevřený systém : zelená zkum. 1 ml
- Hb ery Ht MCV MCH MCHC RDW
- Reti, morfologie ery
- Hb F
- **ELFO Hb**, HbA2, HbS, HbC a jiné (alespoň 1,5 ml krve)
- **Biochemie** – zejména na vyloučení známek hemolýzy 1,5 ml -3 ml krve
 - Fe, transferin, ferritin, sat transferinu, JT, LD, haptoglobin
- Flowcytometr (EMA při HS) 1ml
- HPLC (při hemoglobinopatiích) 5ml
- **CELKEM min 10 ml pouze pro základní vyšetření!**

Bílá krevní řada

Bílá krevní řada nejčastější změny

- Leukocytóza
- Lymfocytóza
- Monocytóza
- Eozinofilie
- Bazofilie
- Neutropenie pod 1×10^9 G/l
 - 0,5 G/l závažná, 0,2 G/l kritická
- Lymfopenie
- Důležitý je ale důvod změny (jiný klinický význam neutropenie při AIN a jiný po CHT!!!)

Leukoerythroblastická reakce

- vyplavování nezralých elementů bílé i červené řady
- fyziologicky normoblasty do 5.dne u novorozenců
- patologicky u mimodřeňové krvetvorby
 - lymfomy
 - leukémie
 - těžké hemolytické anémie
 - infiltrace kostní dřeně nádory

Korekce počtu leu při více než 5 NRBC / 100 leu v nátěru

- Leu x 100
- 100 + počet normoblastů / 100leu

Lymfocytóza

0.-1. den	0,24 - 0,32
2.-7. den	0,35 - 0,47
8.-30. den	0,50 - 0,72
1. - 12. měsíc	0,50 - 0,72
1 - 4 roky	0,42 - 0,57
5 - 6 let	0,37 - 0,48
7 - 12 let	0,30 - 0,44
13 - 16let	0,27 - 0,41
nad 16 let	0,23 - 0,45

- virová onemocnění - IM, CMV, pertusse, TBC, thyreotoxikóza

Vrozené neutropenie

- Retikulární dysgeneze
- Agranulocytóza Kostmannova typu
- Cyklická neutropenie
- A jiné....

Získané neutropenie

- **Izoimunitní neonatální neutropenie**
- **Dětská chronická benigní neutropenie**
 - - forma autoimunitní (AIN)
 - - idiopatická (bez přítomnosti zastižení protilátek)
????
- **Sekundární neutropenie:**
 - po virových infektech , léčích
 - při autoimunitních chorobách

Leukemoidní reakce

- zvýšení leukocytů s vyplavováním nezralých elementů do periferní krve (infekce, hemolytické anémie, metastázy onkologických onemocnění)
- morfologicky: v buňkách toxické granulace, Döhleho inkluze, vakuolizace buněk
- cytochemicky **zvýšená** ALP v leukocytech

Akutní leukémie u dětí

- Klasifikace dle BFM
 - Léčba založena na MRN
- AL tvoří 30% dětských maligních nádorů
- Ze všech leukémií tvoří :
- ALL 80%
- AML 15%
- CML 2-3%
- MDS 5-7%
- **Incidence 5/100 000 dětí**
 - **Cca 100 AL/rok v ČR**
- Vyšší výskyt u dětí s genetickými defekty (M.Down, Fanconiho anémie apod.)

Klinické projevy leukémií - ALL

- Příznaky trvají několik dnů či týdnů, vyjimečně déle
- Únava, nechutenství, horečky (akutní infekce-angína, otitida, bronchitida)
- 1/3 dětí bolesti kloubů, kostí končetin
- Při plném rozvoji leukémie: hemorhagická diatéza na kůži, hepatosplenomegalie, generalizované zvětšení uzlin
- Patologická forma reakce imunitního systému na infekci ?!
 - Sociálně slabší vrstvy mají méně ALL než „jedináčci z dobrých rodin“

Laboratorní diagnostika

- Morfologie (dle BFM)
- Flowcytometrie (nezbytná pro dg a MRN)
- Cytogenetika a molekulární genetika
 - Typické fusní geny (AML1/ETO, TEL/AML1, CBFBeta/MYH11, PML/RARAAlpha)
 - Důležité pro diagnózu, prognózu a MRN

Klinické projevy leukémií - ALL

- U T- ALL často pakety uzlin na krku, rozšíření mediastina (podoba s T lymfomem)
- Méně časté projevy:
- Leucaemia cutis –leukemické kožní infiltráty
- Mikuliczův sy –infiltrace slinných a/nebo slzných žláz
- Chlorom infiltrace měkkých tkání (nádor. masami z myeloblastů)

Klinické projevy leukémií - AML

- Klinické projevy u AML se rozvíjí dramatičtěji (sepse, DIC život ohrožující stavy zejm. u AML M4/5, APL)

ALL – KO - Diagnostika

- KO:
- Anemie, trombocytopenie
- Leu – zvýšené, snižené, normální

- V diff.KO blasty + neutropenie
- Odlišení lymfoblastu a lymfocytu v diff KO někdy obtížné – zvážení vyšetření diagnostické KD

Diff dg ALL u dětí

- ITP
- Juvenilní chronická artritida
- Aplastická anemie
- Infekční mononukleóza

Infekční mononukleóza, EBV

- Generalizované zvětšení uzlin
- Hepatosplenomegalie
- Horečka
- Nález atypických lymfocytů v periferní krvi
- Často i trombocytopenie, hemolytická anémie

TMD (+Down sy)

- *v novor. věku, popsán i u plodu
- *spektrum blastů zahrnující mybl, mgkbl, erybl (příložitostně převažující), mgkbl hojně
- *v KD nižší % blastů než v periférii
- *blasty imunofenotypisačně heterogenní
- *trisomie chromosomu 21 (Down) bez dalších cytogenetických abnormit
 - raritně TMD s přidanou chrom. abnormitou
 - raritně fenotypicky normální pac. s trisomií chrom.21 jen na hematopoetických bb.
- *spontánní remise do 2-3 měsíců s možností přechodu do AL

AL (+Down sy)

- *obvykle děti starší 6 měsíců
- *AML M7 obvykle u dětí mladších 3 roky
ALL obvykle u dětí starších 3 roky
- *převaha blastů v KD
- *blasty většinou imunofenotypisačně uniformní
- *trisomie chromosomu 21 (Down)+přídavné cytogenetické abnormity
- *nutnost antileukemické terapie

Infiltrace KD nádory

- Časně do KD metastazující tyto tumory dětského věku:
- Neuroblastom
- Ewingův sarkom
- Rhabdomyosarkom
- Meduloblastom
- Hodgkinův lymfom

Trombocytární řada

Trombocytární řada - změny

- Trombocytopenie
- Trombocytóza
- Trombocytopatie

- Cílená rodinná a osobní anamnéza

ITP - klinický obraz

- Děti 2-4 roky, obě pohlaví stejně
- Nad 10 let onemocní častěji chronickou formou
- Též u dětí do 1 roku, většinou s jiným akutním onemocněním
- V předchorobí virové onemocnění před 2-3 týdny
- Začíná z plného zdraví výsevem petechií, hematomů, slizniční krvácení, krvácení do GIT
- U méně než 1% dětí krvácení do CNS

Trombocytopenie

Pod **130** x10⁹/l, klinicky významné pod 40G/l

- Snížená tvorba
- Zvýšený zánik, ev. sekvestrace ve slezině
- Riziko krvácení se zvyšuje se snižujícím se počtem destiček

Projevy

- Petechiální krvácení do kůže a slizniční krvácení
- Krvácení ze vpichů. Krvácení do spojivek, GIT , spontánní tvorba hematomů, do CNS

Trombocytopenie ze snížené tvorby destiček

- TAR sy- těžká trombopenie + ortopedické anomálie, se špatnou prognózou
- Wiskott-Aldrich sy : váz. Na X chromosom, postihuje pouze chlapce, trombopenie, a fční vada PLT + těžký defekt imunity + ekzém
- AA
- Vrozené a získané infekce –TORCH, EBV HIV spalničky
- Polékové antiepileptika ,cytostatika, hepariny ATB
- Další ...

Trombopenie ze zvýšeného zániku destiček

- NATP (vznik senzibilizací matky během gravidity antigeny prezentovanými na destičkách plodu)
 - Nesrovnatelně vyšší nebezpečí krvácení (včetně CNS) než u ITP!
- Akutní ITP
- Chronická ITP
- TTP (u dětí zřídka), častěji HUS či jiné formy MAHA
- Další...

ITP- etiologie, patogeneze

- Nejčastější příčina v trombocytopenie v dětském věku
- Nejčastěji příčinou jsou autoprotilátky IgM nebo IgG , které se váží na povrch PLT
- Komplex antigen-protilátka vychytáván v RES
- Zánik PLT je často kompenzován jejich zvýš. tvorbou ve dřeni, kde nalézáme zpravidla zvýš. počet mgkc, mezi nimiž převládají mladší formy
- Bývá ale popisována i nižší tvorba Mgkc a Thc – duvod efektu léčby romiplostimem

Průběh ITP

- Akutní ITP většinou lehký průběh, do 7 dnů - 6 měsíců úzdrava i bez léčby, nejčastěji do 1 měsíce
- Rychlé uzdravení u dětí s náhlým začátkem a výraznou trombocytopenií
- Recidivující onemocnění NEMUSÍ být chronické

Laboratorní vyšetření

- Izolované snížení PLT, ostatní parametry KO v normě
 - Hb může být snížen při krvácení!
- **Vyšetření**
 - IPF, PLT opticky, morfologie PLT + odběr do citrátu nebo odběr do činidla s hořečnatými ionty
 - abxPLT
 - FCM PLT
- **Diff dg:**
 - chronická ITP (pozvolný začátek, není tendence k úpravě + ani po 6 měs.)
 - AL, AA případně další méně častá onemocnění

Terapie ITP

- Zahájení terapie – obecně při PLT pod $20 \times 10^9/l$ a/nebo krvácení do CNS a u dětí s jinými výraznými krvácivými projevy
- Intravenozní imunoglobuliny
- Kortikosteroidy
- Anti CD20 Mabthera
- Splenectomie (nad 10 let věku)
- Romiplostim (růstový faktor Thc)
- (destičkové transfuze vyjimečně, při život ohrožujících stavech)
- **Krom léčby IvIG se u dětí před zahájením léčby doporučuje vyš KD či jinak vyloučit malignitu!!!**

KOAGULOPATIE

Koagulopatie - přehled

- **Vrozené:** Hemofilie A
- Hemofilie B
- Von Willebrandova choroba
- jiné defekty faktorů (FVII a od...)
- **Získané**
- nedostatek faktorů protrombinového komplexu při nedostatku vit K a při hepatopatii (FII , V, VII, X)
- konsumpční koagulopatie (vč DIC)
- jiné...
- **Laboratorní nález.:** prodloužení PT, aPTT , TT etc...
- **Klinicky** se získané zásadně neliší od vrozených koagulopatií, ale jsou vzácná krvácení ko kloubů a svalů

Hemofilie I

- Vrozená koagulopatie z nedostatku FVIII - **Hemofilie A**
- z nedostatku F IX - **Hemofilie B**
- 1:5000 novorozených chlapců
- 80-85% hemofiliků A 15-20% hemofiliků B
- Tíže hemofilie : těžká F VIII/IX do 1%
- střední F VIII/IX 1-5%
- lehká FVIII/IX nad 5%
- Přenos přes X chromozom, matky přenašečky
- Dívka by musela být homozygot XX
- 20-30% de novo

Hemofilie II

- **Klinický obraz:** už v novorozeneckém období u těžkých hemofiliků: krvácení z pupečníku (málo časté), event. nebezpečné krvácení do CNS při traumatickém porodu
- Při prořezávání zubů
- Při první motorické aktivitě dětí
- Krvácení do kloubů a svalů
- Krvácení do měkkých tkání
- Krvácení po úrazech při operacích
 - Střední/lehká hemofilie se poprvé může manifestovat při AT!!!

Hemofilie III

- **Dg.:** prodloužené aPTT
- vyšetření koagulační aktivity F VIII/FIX
- molekulárně genetické vyšetření
- anamnéza (RA, OA)
- **Diff.dg.:** zejména Von Willebrandova choroba a získaná hemofilie

- **Komplikace:** chronické synovitidy
- hemofilické artropatie
- hemofilická pseudocysta
- vytvoření inhibitoru FVIII/FIX
- pozitivita HIV, hepatitidy C

Hemofilie IV

- **Léčba:** komerčně vyráběné koncentráty FVIII/FIX
 - plasmatické deriváty
 - rekombinantní deriváty
- Profylaxe, domácí léčba.

- **Hemofilická centra – CCC**
- Hematolog , RHB , ortopedie, stomatolog, psycholog...

- Genetické poradenství

Von Willebrandova choroba

- AD, event. AR dědičná nemoc
- Nedostatek von Willebrandova faktoru (vWF)-nosič FVIII a současně ovlivňuje adhezi a agregaci trombocytů
- prodloužená krvácivost při funkční poruše destiček
- současně porucha krevní srážlivosti při sníženém množství F VIII
- postiženo až 1% populace (většinou bez klin významu!)
- 5 typů, nejčastější typ I, nejzávažnější typ III

Von Willebrandova choroba II

- Klin. projevy:
- slizniční krvácení – epistaxe, menoragie, krvácení do GIT
- krvácení po chirurgických a stomatochirurgických výkonech
- krvácení po úrazech
- U těžkých forem: projevy jako u hemofilie, včetně hemarthros a to i u žen

Von Willebrandova choroba III

- Krvácivost dle Duke/Simplat: prodloužená
- Prodloužené aPTT
- Snížení hladiny VWFAg, Risto coff., někdy i FVIII
- Diff dg: odlišení lehkých forem hemofilie
 - : KS 0 má fyziologicky nižší hladiny komplexu FVIII/VWF
- Terapie: specializovaná pracoviště pro trombózu a hemostázu, hemofilická centra
 - koncentráty FVIII/VWF
 - DDAVP, hemostyptika

Získané koagulopatie

- Jaterní onemocnění (metablické, infekční, nádorové, jiné...)
- Otravy kumariny
- Týrané dítě (warfarin)
- Komplikace onemocnění/infekcí
- DIC a jiné konsumpční koagulopatie (např. KMP)

- Patofyziologie podobná dospělým
- Dítě má málo krve – nutno **okamžitě** jednat
 - Nejen stanovit diagnózu
 - Ale i léčit
 - Hemostyptika, antifibrinolytika, FFP, K vit, PCC